

Experimentelle Untersuchung
zur Antagonisierung
der Xylazin/Ketamin-Anästhesie
beim Kaninchen durch Tolazolin,
Yohimbin, 4-Aminopyridin
und die Kombination
Yohimbin/4-Aminopyridin

Sabina Halm

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555407_0004

Aus dem Institut für experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günther Blümel
angefertigt unter der Leitung von
Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt

Vorgelegt über die Chirurgische Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Kommissarischer Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Dr. h.c. G. Dirksen

Experimentelle Untersuchungen zur Antagonisierung der
Xylazin/Ketamin-Anästhesie beim Kaninchen durch
Tolazolin, Yohimbin, 4-Aminopyridin und die
Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Sabina Halm aus München

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. Dr.habil. U. Matis

Korreferent: Prof. Dr. R. Schulz

Tag der Promotion: 26. Februar 1988

Meiner Tochter Felicitas

1.1	Einleitung	1
1.2	Die Kindheit	2
1.3	Die Jugend	3
1.4	Die Ehe	4
1.5	Die Eltern	5
1.6	Die Geschwister	6
1.7	Die Freunde	7
1.8	Die Reisen	8
1.9	Die Kunst	9
1.10	Die Wissenschaft	10
1.11	Die Religion	11
1.12	Die Politik	12
1.13	Die Geschichte	13
1.14	Die Natur	14
1.15	Die Medizin	15
1.16	Die Philosophie	16
1.17	Die Poesie	17
1.18	Die Musik	18
1.19	Die Malerei	19
1.20	Die Architektur	20
1.21	Die Gärten	21
1.22	Die Tiere	22
1.23	Die Pflanzen	23
1.24	Die Mineralien	24
1.25	Die Metalle	25
1.26	Die Steine	26
1.27	Die Erden	27
1.28	Die Luft	28
1.29	Die Wasser	29
1.30	Die Feuer	30
1.31	Die Licht	31
1.32	Die Wärme	32
1.33	Die Kälte	33
1.34	Die Feuchtigkeit	34
1.35	Die Trockenheit	35
1.36	Die Härte	36
1.37	Die Weicheit	37
1.38	Die Stärke	38
1.39	Die Schwäche	39
1.40	Die Gesundheit	40
1.41	Die Krankheit	41
1.42	Die Heilung	42
1.43	Die Tod	43
1.44	Die Auferstehung	44
1.45	Die Hölle	45
1.46	Die Paradies	46
1.47	Die Engel	47
1.48	Die Dämonen	48
1.49	Die Geister	49
1.50	Die Magie	50
1.51	Die Astrologie	51
1.52	Die Alchemie	52
1.53	Die Botanik	53
1.54	Die Zoologie	54
1.55	Die Anatomie	55
1.56	Die Physiologie	56
1.57	Die Psychologie	57
1.58	Die Ethik	58
1.59	Die Logik	59
1.60	Die Metaphysik	60
1.61	Die Theologie	61
1.62	Die Philosophie	62
1.63	Die Wissenschaft	63
1.64	Die Kunst	64
1.65	Die Religion	65
1.66	Die Politik	66
1.67	Die Geschichte	67
1.68	Die Natur	68
1.69	Die Medizin	69
1.70	Die Philosophie	70
1.71	Die Poesie	71
1.72	Die Musik	72
1.73	Die Malerei	73
1.74	Die Architektur	74
1.75	Die Gärten	75
1.76	Die Tiere	76
1.77	Die Pflanzen	77
1.78	Die Mineralien	78
1.79	Die Metalle	79
1.80	Die Steine	80
1.81	Die Erden	81
1.82	Die Luft	82
1.83	Die Wasser	83
1.84	Die Feuer	84
1.85	Die Licht	85
1.86	Die Wärme	86
1.87	Die Kälte	87
1.88	Die Feuchtigkeit	88
1.89	Die Trockenheit	89
1.90	Die Härte	90
1.91	Die Weicheit	91
1.92	Die Stärke	92
1.93	Die Schwäche	93
1.94	Die Gesundheit	94
1.95	Die Krankheit	95
1.96	Die Heilung	96
1.97	Die Tod	97
1.98	Die Auferstehung	98
1.99	Die Hölle	99
1.100	Die Paradies	100

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	2
2.1.	Möglichkeiten der Antagonisierung	2
2.1.1.	Pharmakologische Antagonisten - Funktion und Bedeutung des Alpha ₂ -Rezeptors	2
2.1.2.	Unspezifische Antagonisierung	3
2.2.	Xylazin	3
2.2.1.	Chemie und Handelsform	3
2.2.2.	Wirkungsmechanismus	4
2.2.3.	Pharmakokinetik	4
2.2.4.	Toxizität	5
2.2.5.	Klinische Wirkung	5
2.2.6.	Wirkung auf Herz und Kreislauf	6
2.2.7.	Wirkung auf die Atmung	6
2.2.8.	Sonstige Wirkungen	7
2.2.9.	Anwendung	8
2.3.	Ketamin	8
2.3.1.	Chemie und Handelsform	8
2.3.2.	Wirkungsmechanismus	9
2.3.3.	Pharmakokinetik	10
2.3.4.	Toxizität	10
2.3.5.	Klinische Wirkung	10
2.3.6.	Wirkung auf Herz und Kreislauf	10
2.3.7.	Wirkung auf die Atmung	11
2.3.8.	Sonstige Wirkungen	12
2.3.9.	Anwendung in der Humanmedizin	12
2.3.10.	Anwendung in der Tiermedizin	12
2.4.	Kombination Xylazin/Ketamin	12
2.5.	Tolazolin	13
2.5.1.	Chemie und Handelsform	13
2.5.2.	Wirkungsmechanismus	14
2.5.3.	Pharmakokinetik	14
2.5.4.	Wirkung auf Herz und Kreislauf	14
2.5.5.	Wirkung auf die Atmung	16
2.5.6.	Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt	16
2.5.7.	Wirkung auf das ZNS	16
2.5.8.	Sonstige Wirkungen	16
2.5.9.	Anwendung in der Humanmedizin	16
2.5.10.	Anwendung in der Tiermedizin	17

2.6.	Yohimbin	18
2.6.1.	Chemie und Handelsform	18
2.6.2.	Wirkungsmechanismus	18
2.6.3.	Pharmakokinetik	19
2.6.4.	Toxikologie	19
2.6.5.	Wirkung auf Herz und Kreislauf	20
2.6.6.	Wirkung auf die Atmung	20
2.6.7.	Wirkung auf das ZNS	20
2.6.8.	Anwendung in der Humanmedizin	21
2.6.9.	Anwendung in der Tiermedizin	21
2.7.	4-Aminopyridin	22
2.7.1.	Chemie und Handelsform	22
2.7.2.	Wirkungsmechanismus	22
2.7.3.	Pharmakokinetik	23
2.7.4.	Toxikologie	23
2.7.5.	Wirkung auf Herz und Kreislauf	23
2.7.6.	Wirkung auf die Atmung	24
2.7.7.	Wirkung auf das ZNS	24
2.7.8.	Sonstige Wirkungen	24
2.7.9.	Anwendung in der Humanmedizin	24
2.7.10.	Anwendung in der Tiermedizin	25
2.8.	Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin	25
2.9.	Zusammenfassung der wichtigsten Literaturangaben zu Tolazolin, Yohimbin und 4-Aminopyridin als Nar- koseantagonisten in der Tiermedizin	26
3.	Eigene Untersuchungen	29
3.1.	Zielsetzung	29
3.2.	Material und Methoden	29
3.2.1.	Versuchstiere	29
3.2.2.	Versuchsplan	30
3.2.3.	Vorbereitung der Versuchstiere	30
3.2.4.	Durchführung	31
3.2.4.1.	Gemessene Parameter	31
3.2.4.2.	Zeitplan	32
3.2.4.3.	Bestimmungsmethoden	32
3.2.4.4.	Statistische Auswertung	33

3.3.	Ergebnisse (Abbildungen, Tabellen, Text)	34
3.3.1.	Gruppe 1 (Kontrolle)	61
3.3.1.1.	Kreislaufparameter	61
3.3.1.2.	Atmung und Säure-Basen-Haushalt	61
3.3.1.3.	Klinischer Verlauf	62
3.3.1.4.	Plasmahistamin	63
3.3.2.	Gruppe 2 (Tolazolin)	63
3.3.2.1.	Kreislaufparameter	63
3.3.2.2.	Atmung und Säure-Basen-Haushalt	63
3.3.2.3.	Klinischer Verlauf	64
3.3.2.4.	Plasmahistamin	65
3.3.3.	Gruppe 3 (Yohimbin)	65
3.3.3.1.	Kreislaufparameter	65
3.3.3.2.	Atmung und Säure-Basen-Haushalt	66
3.3.3.3.	Klinischer Verlauf	67
3.3.3.4.	Plasmahistamin	67
3.3.4.	Gruppe 4 (4-Aminopyridin)	67
3.3.4.1.	Kreislaufparameter	67
3.3.4.2.	Atmung und Säure-Basen-Haushalt	68
3.3.4.3.	Klinischer Verlauf	69
3.3.4.4.	Plasmahistamin	69
3.3.5.	Gruppe 5 (Yohimbin/4-Aminopyridin)	70
3.3.5.1.	Kreislaufparameter	70
3.3.5.2.	Atmung und Säure-Basen-Haushalt	70
3.3.5.3.	Klinischer Verlauf	71
3.3.5.4.	Plasmahistamin	72
4.	Diskussion	73
4.1.	Kontrollgruppe	73
4.2.	Einfluß von Tolazolin, Yohimbin, 4-AP und Yohimbin/4-AP auf die untersuchten Parameter	74
4.2.1.	Herz und Kreislaufsystem	74
4.2.2.	Atmung und Säure-Basen-Haushalt	75
4.2.3.	Klinische Beobachtungen	76
4.2.4.	Plasmahistaminspiegel	78

4.3.	Schlußfolgerungen	79
5.	Zusammenfassung	80
6.	Summary	81
7.	Verzeichnis der wichtigsten Abkürzungen	82
8.	Bibliographie	83
	Danksagung	106
	Lebenslauf	107

1. Einleitung

Die Allgemeinanästhesie mit Xylazin und Ketamin wird in der Veterinärmedizin bei fast allen Tierarten verwendet. Die Kombination des überwiegend sedierend und muskelrelaxierend wirkenden Xylazin mit dem vor allem analgetisch wirksamen Ketamin stellt eine wirksame, leicht zu applizierende und recht sichere Anästhesiemethode dar. Trotz der großen therapeutischen Breite können aber bedrohliche Nebenwirkungen auftreten, die meist durch eine zu starke zentrale Depression durch das Xylazin bedingt sind. Zur besseren Steuerung der Narkose wäre es deshalb wünschenswert, über einen geeigneten Antagonisten zu verfügen.

Es liegen bereits Veröffentlichungen über die Antagonisierung der Wirkung von Xylazin und seinen Kombinationen bei vielen Haus- und Wildtierarten vor. Untersucht werden einerseits echte pharmakologische Antagonisten des Xylazin, sogenannte α_2 -Antagonisten, andererseits allgemein stimulierende funktionelle Narkoseantagonisten, die die Nebenwirkungen beider Komponenten abschwächen sollen.

Beim Kaninchen ist die Neuroleptanalgesie mit Xylazin und Ketamin eine der am häufigsten angewandten Anästhesiemethoden, hier liegen aber noch keine Untersuchungen über eine mögliche Antagonisierung vor.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluß der bei anderen Tierarten zur Antagonisierung der Xylazin/Ketamin-Anästhesie verwendeten α_2 -Antagonisten Tolazolin und Yohimbin und des Analeptikums 4-Aminopyridin auf den Narkoseverlauf und wichtige Parameter von Atmung und Kreislauf beim Kaninchen zu untersuchen.



2. Literaturübersicht

2.1. Möglichkeiten der Antagonisierung

2.1.1. Pharmakologische Antagonisten: Funktion und Bedeutung des α_2 -Rezeptors

Analog zur Antagonisierung von Morphinderivaten durch Opioidantagonisten besteht die Möglichkeit, die Xylazinwirkung durch spezifische Antagonisten aufzuheben. Xylazin beeinflusst verschiedene Rezeptoren und Übertragungsmechanismen. Die wichtigsten klinischen Wirkungen beruhen auf der Anregung zentraler α_2 -Rezeptoren und werden durch α_2 -Antagonisten wie Yohimbin und Tolazolin teilweise oder vollständig aufgehoben.

Als α_2 -Rezeptoren des sympathischen Nervensystems wurden ursprünglich die praesynaptischen Rezeptoren der sympathischen Nervenendigungen bezeichnet, die auf die depolarisationsbedingte Freisetzung von Noradrenalin in den synaptischen Spalt über einen negativen Feedback-Mechanismus eine Hemmung der weiteren Noradrenalinausschüttung bewirken. Ihre hemmende Wirkung steht somit der erregenden Wirkung des klassischen postsynaptischen α_1 -Rezeptors gegenüber, der als Folge der Noradrenalinfreisetzung beispielsweise eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur vermittelt (9,107,129)

Die Klassifikation der α -Rezeptoren nach ihrer Lokalisation musste jedoch zugunsten einer Unterscheidung anhand pharmakologischer Eigenschaften aufgegeben werden, da durch Untersuchungen mit spezifischen Agonisten und Antagonisten α_2 -Rezeptoren auch postsynaptisch in der Membran der Effektorzelle nachgewiesen werden können, wo sie wie α_1 -Rezeptoren erregend wirken (30,107,129).

Die physiologische Bedeutung der α_2 -Rezeptoren ist sehr vielfältig und teilweise noch ungeklärt. Zentrale noradrenerge Neurone modulieren fast alle zerebralen Funktionen und stehen so neben der Steuerung sympathischer Mechanismen wie der Regulation von Körpertemperatur, Blutdruck und Herztätigkeit auch in Zusammenhang mit den Komplexen Wachzustand/Sedation, Schmerzempfindung und Depression (9,25,33,75,107,113,134,138,140).

Periphere α_2 -Rezeptoren finden sich unter anderem in der glatten Muskulatur des Gefäßsystems und des Atmungsapparates, auf Thrombozyten und Fettzellen, im Auerbachschen Plexus des Magen-Darm-Traktes, in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Ihre Stimulation durch Agonisten wie Xylazin führt zu Gefäßkontraktion, Thrombozytenaggregation, Hemmung der Lipolyse, Hemmung der Darmmotilität und Hemmung der Insulinfreisetzung (107,113,129,132,184).

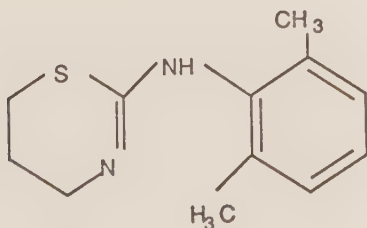
2.1.2. Unspezifische Antagonisierung

Da die klinische Wirkung des Ketamin nicht durch Anlagerung an einen bestimmten Rezeptortyp, sondern durch Beeinflussung einer Vielzahl verschiedener Transmittersysteme vermittelt wird, gibt es keine speziellen Ketaminantagonisten. Durch Pharmaka mit anregender Wirkung auf Bereiche des ZNS, die durch Ketamin gedämpft werden, kann jedoch indirekt eine partielle Antagonisierung erreicht werden. Zu dieser Gruppe gehört 4-Aminopyridin, das als Antagonist verschiedener Anästhetika und Sedativa (z.B. Morphinderivate, Barbiturate, Ketamin, Benzodiazepine) beschrieben wird (2,10,108,157,160).

2.2. Xylazin

2.2.1. Chemie und Handelsform

Chemisch handelt es sich um 2-(2,6-xylidino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-HCl.



Xylazin

Die Base ist ein farbloses, leicht bitter schmeckendes kristallines Pulver, unlöslich in Wasser und alkalischen Lösungen, löslich in verdünnter Säure unter Salzbildung und in den meisten organischen Lösungsmitteln.

Für die klinische Anwendung liegt es in Form des gut wasserlöslichen Hydrochlorids vor. Xylazin ist als Trockensubstanz und als 2%ige Lösung unter dem Handelsnamen Rompun^R im Handel.

2.2.2. Wirkungsmechanismus

Die Wirkung des Xylazin beruht in erster Linie auf einer selektiven Stimulierung von zentralen und peripheren α_2 -Adrenozeptoren. Dieser Wirkungsmechanismus wurde für die xylazinbedingte Sedation, Analgesie, Hyperglykämie, Hemmung der Motilität des Magen-Darm-Traktes, Bradykardie und Blutdruckveränderungen, Erhöhung des Inspirationsdruckes, Hypothermie, Mydriasis und die emetische Wirkung nachgewiesen (25,30,52,72,75,76,77,81,83,114,117,132,144,152,156,167,171,173,184). Manzini et al. weisen in vitro auch eine agonistische Wirkung am α_2 -Rezeptor nach, die zur Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur führt (121).

Obwohl in vitro eine Affinität zu Opioidrezeptoren nachgewiesen ist, wird die Xylazinwirkung durch Morphinantagonisten nicht beeinträchtigt, sie scheint also klinisch keine Rolle zu spielen (111). Daneben wird Xylazin Nicotin-, Serotonin-, Acetylcholin- und Histamin-antagonistische Wirkung zugesprochen (9,102,179).

2.2.3. Pharmakokinetik

Xylazin wird nach intramuskulärer Injektion rasch resorbiert und erreicht innerhalb weniger Minuten hohe Konzentrationen in Niere, Zentralnervensystem und Schleimhäuten. Die maximale Plasmakonzentration ist nach 12 - 14 Minuten erreicht. Die Ausscheidung erfolgt nach rascher Metabolisierung zu circa 20 verschiedenen pharmakologisch offenbar unwirksamen Metaboliten zu etwa 70% über die Niere und zu etwa 30% über die Fäzes (44). Eine Ausnahme stellt das Rind dar, bei dem nach intramuskulärer Applikation Xylazin im Plasma nicht nachweisbar ist, während seine Wirkungen zum Teil sehr lang anhalten. So kann zum Beispiel die Hyperglykämie über 24 Stunden nachgewiesen werden. Es wird daher angenommen, daß das Rind sehr schnell langlebige hochwirksame Metaboliten des Xylazin produziert, was auch die im Unterschied zu anderen Tierarten extrem hohe Empfindlichkeit erklären könnte (44).

2.2.4. Toxizität

Die akute wie die chronische Toxizität ist beim gesunden Tier relativ gering. Beim Rind wird die LD 50 mit 0,3 mg/kg angegeben, was dem dreifachen der angegebenen Höchstdosierung bzw. dem sechsfachen der üblicherweise angewandten Dosierung entspricht (99). Steiner beschreibt Todesfälle nach mehr als 1 mg/kg durch Atemstillstand und Herzversagen (167).

Beim Kaninchen kommt es nach Green nach intravenöser Applikation von 9 mg/kg nicht zu Todesfällen, die übliche Dosierung in Kombination mit Ketamin beträgt 0,4 - 1,2 mg/kg i.v. oder bis zu 6 mg/kg i.m. (37,49,193).

2.2.5. Klinische Wirkung

Xylazin erzeugt einen schlafähnlichen Zustand mit starker Muskelrelaxation und tierartlich unterschiedlich ausgeprägter Analgesie.

Die starke zentral dämpfende Wirkung des Xylazin erzeugt einen sowohl klinisch als auch im EEG dem natürlichen Schlaf ähnlichen Zustand. Es handelt sich um eine Aktivierung von α_2 -Rezeptoren, die die Speicherung bzw. Freisetzung von Noradrenalin und wahrscheinlich auch Dopamin an zentralen Neuronen regulieren. Die Freisetzung der Transmittersubstanzen wird durch den α_2 -Agonisten Xylazin gehemmt (33,75,78,79,177).

Die ausgezeichnete muskelrelaxierende Wirkung des Xylazin beruht auf einer Hemmung der interneuronalen Übertragung im Zentralnervensystem (148).

Der analgetische Effekt des Xylazin ist auf die Erregung zentraler α_2 -adrenenerger Rezeptoren zurückzuführen (156). Beim Kaninchen und der Maus soll nach Kroneberg Xylazin stärker analgetisch wirksam sein als Morphin und Pethidin (102). Harabacz erzeugt jedoch mit 4 mg/kg i.m. keine zufriedenstellende chirurgische Toleranz (59). Green erreicht eine gute Analgesie beim Kaninchen erst mit 9 mg/kg Xylazin i.v., einer Dosierung, bei der mit massiven Nebenwirkungen auf Kreislauf und Atmung gerechnet werden muß (49).

Außer der zentral vermittelten analgetischen Wirkung weist Xylazin auch eine starke oberflächen- und leitungsanästhetische Wirkung auf (7,102).

2.2.6. Wirkung auf Herz und Kreislauf

In der Regel kommt es nach Xylazingabe zu einem kurzfristigen Blutdruckanstieg infolge Erhöhung des peripheren Widerstandes durch Konstriktion peripherer Gefäße, gefolgt von einer langanhaltenden, zentral und peripher bedingten Blutdrucksenkung (6,71,83,155,167). In Abhängigkeit von der Ausgangslage ist nach Steiner auch ein anhaltender Blutdruckanstieg oder ein Gleichbleiben möglich (167). Die Kreislaufwirkung des Xylazin kann durch den α_2 -Blocker Yohimbin aufgehoben werden (5,30,83,167).

Am Herzen kommt es meist zu einer ausgeprägten Bradykardie, die nicht selten mit AV-Blocks vergesellschaftet ist (30,52,83,167,171). Als Ursache wird außer der zentralen Hemmung des Sympathikotonus und Hemmung der Katecholaminausschüttung am Herzen ein erhöhter Vagotonus gesehen, der reflektorisch auf den erhöhten Blutdruck erfolgt (6,78,99,155). In Untersuchungen an Ratte, Rind und Schaf kann die durch Xylazin hervorgerufene Bradykardie durch die α_2 -Antagonisten Idazoxan, Tolazolin und Yohimbin gebessert, aber nicht aufgehoben werden (52,85,179). Auch Prämedikation mit Atropin schwächt die bradykarde Wirkung des Xylazin ab (177).

Aziz und Carlyle machen für die negative Beeinflussung der Herzaktion (negative chronotrope und inotrope Wirkung, Störung der Reizleitung) auch die lokalanästhetische Wirkung des Xylazin verantwortlich (7).

Beim Kaninchen sind die xylazinbedingte Bradykardie und Blutdrucksenkung deutlich ausgeprägt (59,150). 4 mg/kg Xylazin i.m. bewirken einen hochsignifikanten Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck und eine deutliche Erniedrigung des Herzzeitvolumens bei leicht erhöhtem Schlagvolumen (59).

2.2.7. Wirkung auf die Atmung

Bei sämtlichen untersuchten Tierarten verursacht Xylazin eine mehr oder weniger deutliche Atemdepression (144,145,167).

Beim Kaninchen beschreiben Sanford und Colby eine Senkung der Atemfrequenz um bis zu 70%. Die entsprechenden Veränderungen der Blutgaswerte sind ein deutliches Absinken des PO_2 und ein Anstieg des PCO_2 . Die respiratorische Acidose wird teilweise durch eine Neigung zur metabolischen Alkalose überlagert (22). Harabacz stellt bei einer Dosierung von 4 mg/kg i.m. ebenfalls eine starke Erniedrigung der Atemfrequenz und einen Rückgang des PO_2 , jedoch keine signifikante Änderung von PCO_2 , pH, HCO_3^- und BE fest (59).

Beim Schaf wird neben der zentralen atemdepressiven Wirkung des Xylazin auch ein erhöhter Lungenwiderstand durch Erregung postsynaptischer α_2 -Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Atemwege nachgewiesen (132,184).

2.2.8. Sonstige Wirkungen

Am Magen-Darm-Trakt bewirkt Xylazin eine deutliche Hemmung der Motilität. Von besonderer Bedeutung ist hier der Ausfall der Vormagenmotorik beim Wiederkäuer, der zu Tympanien führen kann (52,144,146,167,171). Beim Kleintier ist zu beachten, daß Röntgenaufnahmen des Magen-Darm-Traktes nach Xylazingabe durch Aufblähen und die starke Verzögerung der Passage schwierig zu interpretieren sind. So wird beim Hund die Passage von Bariumsulfat vom Magen bis zum Übergang ins Jejunum durch 1 mg/kg Xylazin i.v. von etwa 5 Minuten beim unsedierten Tier auf etwa zweieinhalb Stunden verlängert (81).

Bei der Katze führt Xylazin in klinisch üblicher Dosierung meistens, beim Hund zu ca. 80 % zu Erbrechen (72,117,171).

Beim Rind kann Xylazin aufgrund einer oxytocinartigen Wirkung auf den Uterus im letzten Trächtigkeitsmonat zum Verkälben führen (99,177).

Die auf Xylazingabe folgende Hyperglykämie lässt sich beim Rind durch gleichzeitige Verabreichung eines α_2 -Antagonisten völlig unterdrücken (76,144). Sie wird mit dem Vorhandensein von α_2 -Rezeptoren in den Langerhansschen Inseln des Pankreas erklärt. Diese scheinen auch physiologischerweise bei der Regulation der Insulinfreisetzung eine Rolle zu spielen. Nach Xylazingabe kommt es zu einem Abfall des Plasma-insulinspiegels, der beim Rind bis zu 24 Stunden andauern kann, und bei gleichzeitiger Steigerung der Glukoneogenese in der Leber zu einem entsprechenden Anstieg des Blutglukosespiegels führt (40,76,144).

Die beschriebene Hyperglykämie führt bei Überschreiten der Nierenschwelle zu Glukosurie, Polyurie und vermindertem spezifischem Gewicht des Urins, was bei einer Urinuntersuchung nach Xylazingabe zu beachten ist. Xylazin hemmt außerdem die Freisetzung von ADH, was die Polyurie noch verstärkt. Bei Tieren mit Obstruktionen der harnableitenden Wege ist Xylazin sehr vorsichtig anzuwenden, da die Gefahr von Blasenrupturen besteht (99,177)

Der Einfluss von Xylazin auf die Körpertemperatur ist nicht einheitlich. Beim Rind kommt es zu einer dosisabhängigen Hyperthermie (167); Bei der Ratte verursacht Xylazin durch zentrale α_2 -Wirkung einen dosisabhängigen Abfall der Körpertemperatur (51,114).

Auch die xylazinbedingte Mydriasis beruht auf einer Stimulierung postsynaptischer α_2 -Rezeptoren (78,179).

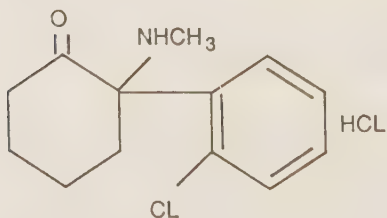
2.2.9. Anwendung

In der Veterinärmedizin findet Xylazin bei zahlreichen Tierarten Verwendung. Beim Kaninchen wird über eine zufriedenstellende Anästhesie bei guter Muskelrelaxation nach 5 mg/kg Xylazin i.m. berichtet (172). Die Analgesie ist jedoch für schmerzhaftes Eingriffe häufig nicht ausreichend (49). Auch Harabacz beschreibt nach 4 mg/kg i.m. lediglich eine Sedation, bei der alle Reflexe auslösbar bleiben und die Tiere weckbar sind (59). Es wird deshalb eine Kombination mit Ketamin empfohlen (siehe Seite 9).

2.3. Ketamin

2.3.1. Chemie und Handelsform

Ketamin (2-(o-chlorophenyl)-2-methylamino-cyclohexanon) ist ein weißes kristallines Pulver. Der Schmelzbereich liegt bei 258-261°C, das Molekulargewicht beträgt 274,20 (123). Ketamin ist gut wasser- und lipidlöslich. Die 10%ige wässrige Lösung hat einen pH-Wert von 3,5 (123).



Ketamin

Für die klinische Anwendung liegt Ketaminhydrochlorid in 1%iger, 5%iger und 10%iger Lösung unter dem Handelsnamen Ketanest^R bzw. Ketalar^R vor (123).

2.3.2. Wirkungsmechanismus

Ketamin bewirkt eine sogenannte dissoziative Anästhesie mit tierartlich unterschiedlich ausgeprägter Analgesie und Katalepsie bei erhaltenen Schutzreflexen (88,123). Elektroenzephalographische Untersuchungen zeigen eine funktionelle Dissoziation zwischen thalamo-neocorticalem und limbischem System. Sensorische Inputs erreichen zwar rezeptive Areale, werden aber nicht an assoziative Areale weitergeleitet (21,88,127). Die zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen sind sehr komplex und nur teilweise geklärt. Laut Muir scheint der Wirkungsmechanismus von Tierart zu Tierart zu variieren (130).

Ketamin hemmt die Acetylcholinausschüttung, was nach Tung et al. eine Erklärung für seine anästhetische Wirkung bieten könnte (176).

Auch eine erhöhte Dopaminausschüttung im Gehirn soll Anteil an der Ketaminwirkung haben, insbesondere an den halluzinogenen Eigenschaften (70,192). Waterman und Livingston sprechen von einer dopaminerg-cholinergen Imbalanz, deren Entstehungsmechanismus nicht geklärt ist (181).

Die neuronale Aufnahme und Rückspeicherung freigesetzter Katecholamine wird durch Ketamin blockiert, in Verbindung mit einer stimulierenden Wirkung auf das sympathische System kommt es zu einem sympathomimetischen Effekt (164). Die präganglionäre Übertragung an sympathischen Ganglien wird durch Ketamin blockiert (118).

Die durch Ketamin bedingte Analgesie ist durch Naloxon antagonisierbar, und Ketamin ist in der Lage, radioaktiv markierte Opiate aus ihrer Bindung an zentrale Opiatrezeptoren in vivo wie in vitro zu verdrängen, eine analgetische Wirkung über Opiatrezeptoren ist also wahrscheinlich (41,69,101,111,136,162,163,176).

Eine Erhöhung des Serotoninspiegels im Gehirn soll ebenfalls zur Analgesie beitragen (136).

Bei der Katze scheint die Katalepsie und die Wirkung auf die Atmung durch Serotoninausschüttung, Muskelzuckungen durch Dopaminrezeptoren vermittelt zu werden (61).

2.3.3. Pharmakokinetik

Ketamin wird nach oraler und parenteraler Applikation rasch resorbiert beziehungsweise verteilt, in der Leber metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden (18,21,154,183,185).

2.3.4. Toxizität

Sowohl die akute als auch die chronische Toxizität ist gering (21,92). Die lokale Verträglichkeit ist, abgesehen von der kurzfristigen Gewebsreizung durch den sauren pH-Wert, sehr gut. Eine teratogene Wirkung kann nicht nachgewiesen werden (92). Die Euthanasie beim Kaninchen mit etwa 70 mg/kg Ketamin i.v. ist möglich, wird aber von den Untersuchern wegen der starken Katalepsie abgelehnt (8).

2.3.5. Klinische Wirkung

Ketamin bewirkt eine dissoziative Anästhesie mit guter Analgesie an der Körperhülle und leichter Hypnose bei erhaltenen Schutzreflexen (Husten, Pharyngeal- und Laryngealreflex, Corneal- und Pupillarreflex) (123,154). Die analgetische Wirkung ist bei Affe, Katze, Ratte und Maus stärker ausgeprägt als bei Hund, Meerschweinchen, Kaninchen und Taube. Für schmerzhaftes Eingriffe im Abdominal- und Urogenitalbereich ist sie nicht ausreichend (123). Untersuchungen beim Kaninchen beschreiben nach Ketamin (44-50 mg/kg i.m.) einen kataleptischen Zustand mit unzureichender chirurgischer Toleranz (59,189).

2.3.6. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Bezüglich der Wirkung von Ketamin auf Herz und Kreislaufsystem fallen große tierartliche Unterschiede auf (123). Nach Angabe des Herstellers kommt es in der Regel zu einer Tachykardie und Steigerung des Blutdrucks (123). Die direkte hemmende Wirkung auf die Kontraktionskraft des Myokards und die gefäßerweiternde Wirkung werden durch den sympathomimetischen Effekt des Ketamin überlagert (56,190).

Beim Kaninchen ist die Herzfrequenz nach i.v.-Injektion kurzfristig signifikant erhöht, nach i.m.-Injektion erniedrigt oder gleichbleibend (26,59,150). Dhasmana et al. führen die initiale positiv chronotrope Wirkung auf die CO₂-Retention zurück (26). Das Herzzeitvolumen ist nach Dhasmana unverändert, Harabacz berichtet dagegen über eine Erniedrigung von Herzzeitvolumen und Schlagvolumen (26,59).

Ketamin verursacht beim Kaninchen einen anhaltenden, teilweise signifikanten Blutdruckabfall (26,59,150).

Beim Affen stellt McCarthy ebenfalls einen Blutdruckabfall unter Ketamin fest (123).

Diese kreislaufdepressiven Eigenschaften des Ketamin beim Kaninchen und beim Affen stehen im Gegensatz zu der unter anderem bei Mensch (109,154), Hund und Ratte (130) nachgewiesenen kreislaufstimulierenden Wirkung (Zunahme von Herzfrequenz, Blutdruck, peripherem Widerstand, Herzzeitvolumen und Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels). Die Kontraktilität des Herzmuskels ist unverändert (Katze) oder erhöht (Hund, Ratte) (130). Bei der Katze wird sowohl über eine kreislaufstimulierende Wirkung als auch über eine ketaminbedingte Bradykardie berichtet (61,130).

Beim Hund kann ein antiarrhythmischer Effekt nachgewiesen werden (192).

2.3.7. Wirkung auf die Atmung

Der Einfluss von Ketamin auf die Atmung ist im Vergleich zu anderen Anästhetika gering (21,130,123).

Beim Kaninchen verursacht die i.v.-Injektion von Ketamin eine deutliche Atemdepression, die aber durch i.m. oder s.c. Injektion weitgehend vermieden werden kann (11,150). Nach McGrath et al. bewirken 5 mg Ketamin/kg i.v. eine kurzfristige Erniedrigung der Atemfrequenz um 59% ohne signifikante Veränderungen der Blutgaswerte (124). Dhasmana et al. stellen nach intravenöser Injektion eine kurzfristige signifikante Atemfrequenzerniedrigung mit signifikantem Abfall des PO_2 bei unverändertem PCO_2 und pH fest (26).

Bei der Katze verursacht Ketamin eine deutliche Atemdepression mit entsprechendem Anstieg des PCO_2 , ebenso bei Pferd, Schaf und Vogel (130,192). Beim Hund kommt es dagegen zu einer Steigerung der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens, beim Kalb ist die Atmung unverändert (123,192).

Beim Menschen wird ein charakteristisches unregelmäßiges Atemmuster beschrieben. In der Regel bleiben Atmung und Blutgaswerte unverändert, bei schneller i.v.-Injektion oder Überdosierung kann es zur Atemdepression kommen (109,190).

2.3.8. Sonstige Wirkungen

Beim Menschen wird über teilweise unangenehme halluzinatorische Träume nach Ketaminanästhesie berichtet. Bei Kindern und alten Menschen ist diese Nebenwirkung wesentlich seltener als bei Menschen im mittleren Alter (109).

2.3.9. Anwendung in der Humanmedizin

Ketamin findet Verwendung als Monoanästhetikum bei kurzdauernden diagnostischen und therapeutischen Eingriffen, zur Narkoseeinleitung sowie in Kombination mit anderen Pharmaka, insbesondere mit Diazepam. Häufigste Indikationen sind Eingriffe bei Kindern, alten Menschen und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit Schockgefahr (109,190).

2.3.10. Anwendung in der Tiermedizin

Ketamin wird in der Veterinärmedizin bei Reptilien, Vögeln und zahlreichen Säugetieren angewandt. In der Regel wird Ketamin zusammen mit Neuroleptika oder Sedativa appliziert, um die störende kataleptische Wirkung abzuschwächen. Die häufigste Kombination ist die mit Xylazin. Beim Kaninchen werden je nach Art des Eingriffs 12,5 - 100 mg/kg Ketamin i.m. oder 20 mg/kg i.v. empfohlen (49,186). Die Analgesie ist bei alleiniger Anwendung nur für Eingriffe an der Körperhülle ausreichend ausgeprägt. Es tritt keine Muskelrelaxation ein (59)

2.4. Kombination Xylazin/Ketamin

Weit häufiger als allein werden Ketamin und Xylazin in Kombination verwendet. Die Wirkung der beiden Komponenten (gute Analgesie durch Ketamin, ausgeprägte Sedation und Muskelrelaxation durch Xylazin) ergibt eine zufriedenstellende Allgemeinanästhesie (22,37,51,58,59).

Über die Addition der Einzeleffekte hinaus kommt es zu einer Wirkungspotenzierung. Durch Prämedikation mit Xylazin wird die Halbwertszeit von Ketamin im Plasma fast verdoppelt und dadurch die Dauer einer Ketaminmonoanästhesie signifikant verlängert (182). Die negativ chronotrope Wirkung des Xylazin kann beim Kaninchen wie bei anderen Tierarten durch Ketamin deutlich verringert werden (150). Dieser Effekt wird allerdings von Harabacz nicht bestätigt (59). Die blutdrucksenkende Wirkung des Xylazin und der kreislaufstimulierende Effekt des Ketamin können die Nebenwirkungen auf den Kreislauf verringern. Beim Kaninchen dagegen senken sowohl Xylazin als auch Ketamin den Blutdruck (26,59,130,150).

Ein Nachteil liegt in der unter beiden Medikamenten vorhandenen atemdepressiven Wirkung, die bei gleichzeitiger i.v.-Injektion zu einer bedrohlichen Hypoxie führen kann (11).

Für das Kaninchen werden folgende Dosierungen empfohlen:

4,0 - 6,0	mg/kg Xylazin	+	35 - 70	mg/kg Ketamin	i.m.
0,4 - 1,8	mg/kg Xylazin	+	8 - 15	mg/kg Ketamin	i.v.

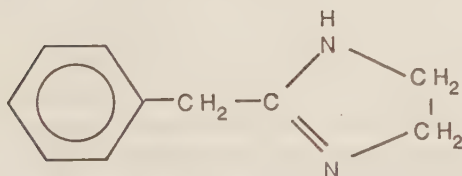
(22,37,59,150,189).

Cornet beschreibt nach 1,8 mg/kg Xylazin und 15 mg/kg Ketamin i.v. eine gute chirurgische Toleranz über 20 Minuten bei guter Muskelrelaxation. Obwohl ein signifikanter Abfall von Blutdruck und Atemfrequenz mit ausgeprägten Veränderungen der Blutgaswerte (Abfall des PO_2 von durchschnittlich 82 auf 47 mm Hg, respiratorische Acidose), sowie ein signifikanter Anstieg des Bluthistaminspiegels infolge Hypoxie und Acidose auftreten, wird diese Anästhesiemethode als gut verträglich bezeichnet (22).

2.5. Tolazolin

2.5.1. Chemie und Handelsform

Tolazolin ist ein Imidazolinderivat mit folgender Strukturformel:



Tolazolin

4,5-Dihydro-2-(phenylmethyl)-1H-imidazol.

Das Hydrochlorid ist gut löslich in Wasser und Alkohol, der Schmelzpunkt des Kristalls liegt bei 174 Grad Celsius. Die wässrige Lösung ist leicht sauer (191).

Für die klinische Anwendung liegen Ampullen mit je 1 ml einer 1%igen Lösung unter dem Handelsnamen Priscol^R vor.

2.5.2. Wirkungsmechanismus

Tolazolin bewirkt eine kompetitive Hemmung am α_2 -Rezeptor. Durch die Blockade des negativen feed-back-Mechanismus der präsynaptischen α_2 -Rezeptoren kommt es zu einer Förderung der zentralen und peripheren Noradrenalinfreisetzung. Daneben kann aber auch eine partielle α_1 -agonistische und eine schwache α_1 -antagonistische Wirkung nachgewiesen werden (120,147,159).

Tolazolin ist chemisch nah verwandt mit Histamin und zeigt ausgeprägte histaminartige Wirkungen, zum Beispiel durch H_2 -Rezeptorblocker aufhebbarer Steigerung der Herzfrequenz und der Magensaft- und Pepsinproduktion (4,16). Über den zugrundeliegenden Mechanismus gibt es verschiedene Auffassungen. Einige Autoren beschreiben eine direkte Aktivierung von H_2 -Rezeptoren (120,149,194,196). Andere Untersuchungen weisen auf eine indirekte Wirkung des Tolazolin durch Histaminliberierung hin (86,93,112,159). Kenakin und Angus weisen eine schwache Affinität zu H_1 - und H_2 -Rezeptoren nach, führen jedoch die großen tierartigen Unterschiede bei der klinischen histaminartigen Wirkung auf eine Histaminfreisetzung zurück (93).

Beim Kaninchen kann eine direkte gefäßerweiternde Wirkung nachgewiesen werden (103).

2.5.3. Pharmakokinetik

Tolazolin wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Die parenterale Gabe ist i.v., i.m. und s.c. möglich. Die höchsten Konzentrationen werden in Leber und Niere erreicht. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal durch aktive tubuläre Sekretion der unveränderten Substanz. Die Halbwertszeit bei Hund und Mensch beträgt etwa 2 Stunden (15).

2.5.4. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Tolazolin bewirkt eine direkte Hemmung der Herztätigkeit, die aber bei klinisch üblicher Dosierung durch die indirekte Stimulierung aufgrund Katecholamin- und Histaminausschüttung überlagert wird (86).

In der Regel kommt es nach Tolazolingabe am Herzen zu einer positiv chronotropen und inotropen Wirkung (4). Die resultierende Erhöhung des

Herzzeitvolumens begünstigt einen Blutdruckanstieg. Gleichzeitig bewirkt Tolazolin durch periphere Vasodilatation einen Blutdruckabfall (16,194). Die Wirkung auf den Blutdruck ist davon abhängig, welcher der beiden entgegengesetzten Einflüsse überwiegt.

Bei der Katze führt Tolazolin meist zum Blutdruckabfall, beim Hund meist zum Blutdruckanstieg, auch umgekehrte Reaktionen sind möglich (4). Beim neugeborenen Lamm bewirkt 1 mg/kg/h Tolazolin einen leichten nichtsignifikanten Blutdruckabfall, 5 und 10 mg/kg/h einen signifikanten Blutdruckabfall (50).

Beim Menschen liegen ähnliche Verhältnisse vor, die Erhöhung des Herzzeitvolumens einerseits und die Vasodilatation andererseits bewirken in der Regel eine Blutdrucksenkung, seltener einen Anstieg (4). Bei der Behandlung von Neugeborenen mit Tolazolin ist Hypotonie die wichtigste und häufigste Nebenwirkung (16,170).

Beim Kaninchen ist nach einer kurzfristigen Bradykardie und Hypotonie der Blutdruck meist erhöht. Die Hypertonie wird auf eine Vasokonstriktion durch die histaminartige Wirkung des Tolazolin zurückgeführt (4). Beim Kaninchen bewirkt Histamin einen Blutdruckanstieg durch Konstriktion aller Gefäße außer der Arteriolen des Kopfes (17). Im in vitro-Versuch ist die Herzfrequenz und Kontraktionskraft deutlich herabgesetzt (4).

Teilweise wird Tolazolin eine selektive Wirkung auf den pulmonalen Gefäßwiderstand zugesprochen. Da pulmonaler Hochdruck in der Humanmedizin die wichtigste Indikation für Tolazolin darstellt, liegen ausführliche Untersuchungen dazu vor.

Beim Neugeborenen wird die gefäßerweiternde und tachykarde Wirkung des Tolazolin durch den H₂-Blocker Ranitidin völlig aufgehoben (16).

Goetzman und Milstein weisen beim α -Chloralose- anästhesierten neugeborenen Lamm nach, daß die Herabsetzung des pulmonalen Widerstandes durch Tolazolin durch Histaminrezeptoren (sowohl H₁ als auch H₂) vermittelt wird. Beim neugeborenen Schaf bewirken H₁- und H₂-Rezeptorstimulation eine pulmonale Vasodilatation, beim ausgewachsenen Tier und beim Erwachsenen bewirkt die Stimulation von H₁-Rezeptoren Konstriktion, die von H₂-Rezeptoren Dilatation der Lungengefäße (46). H₁- und H₂-Rezeptorblockade demaskiert eine adrenerge Vasokonstriktion durch Tolazolin, es kommt zu einem leichten Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes (46).

Die histaminartige Wirkung scheint also bei der Herzkreislaufwirkung die wichtigste Rolle zu spielen (16,46).

Beim wachen neugeborenen Lamm verursacht Tolazolin trotz des deutlichen Blutdruckabfalls keine signifikante Änderung des Pulmonalarterien-druckes (50).

2.5.5. Wirkung auf die Atmung

Eine direkte Wirkung auf die Atmung besteht nicht (175,197). Von Bedeutung ist aber die sofortige Antagonisierung durch die α_2 -Agonisten Xylazin und Clonidin bedingten Atemdepression (144,145,197).

2.5.6. Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt

Die Wirkung des Tolazolin auf H_2 -Rezeptoren führt zu teilweise erheblichen Nebenwirkungen am Magen-Darm-Trakt. Durch die gesteigerte Sekretion von Magensäure und Pepsin kann es an der hypoxisch vorgeschädigten Schleimhaut zu massiven Blutungen, Ulzera mit Gefahr der Perforation, sowie zur hypochlorämischen Alkalose kommen (28,47,122,170).

2.5.7. Wirkung auf das ZNS

Tolazolin zeigt in höheren Dosen bei der Ratte sedierende Wirkung (33). Beim Hund rufen 5 mg/kg leicht ängstliches Verhalten, Kotabsatz und Sträuben des Fells hervor (72).

2.5.8. Sonstige Wirkungen

Als Folge der tolazolinbedingten Hypotonie kann es bei Neugeborenen mit durch Hypoxie vorgeschädigten Nieren zum akuten Nierenversagen kommen (90,174). Bei neugeborenen Lamm führt Tolazolin nicht zu einer Reduktion des Blutflusses zur Niere trotz signifikanter Blutdrucksenkung nach 5 und 10 mg/kg/h (50). Auch beim Welpen kann eine Hemmung der Nierenfunktion durch Tolazolin nur bei gleichzeitig vorliegender Hypoxie nachgewiesen werden (90).

Tolazolin kann Thrombozytopenie verursachen, der zugrundeliegende Mechanismus ist noch nicht geklärt (28,170,177).

2.5.9. Anwendung in der Humanmedizin

Die wichtigste Indikation für Tolazolin beim Menschen ist die Behandlung des Lungenhochdrucks mit persistierendem fetalen Kreislauf beim Neugeborenen. Tolazolin soll über eine Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes den Rechts-Links-Shunt beheben und die durch künstliche Beatmung nicht beeinflussbare Hypoxie beheben (34,47,169,170). Dazu kommt die Erhöhung des Herzzeitvolumens durch positiv chronotrope und inotrope Wirkung des Tolazolin (142). Die Beurteilung der Wirksamkeit ist unterschiedlich. Laut Drummond et al. ist keine selektive Senkung

des Druckes in der Pulmonalarterie nachweisbar, sondern nur eine Senkung des systemischen Blutdruckes (34). Es kann nach Tolazolingabe auch zur Verschlechterung der Symptome kommen (34). Gregory et al. und Tulassay et al. sprechen von einer Erfolgsrate von etwa 50% (50,175).

Tolazolin wird als Mittel der Wahl zur Therapie von Vergiftungen mit dem blutdrucksenkenden Medikament Clonidin, einem α_2 -Agonisten mit chemischer und funktioneller Verwandtschaft zum Xylazin, bezeichnet (153).

Ein weiterer Anwendungsbereich ist die Angiographie, die gefässerweiternde Wirkung führt zur Verbesserung der Darstellung der Gefäße (24). Tolazolin wird außerdem zur Therapie von peripheren Gefäßerkrankungen (spastische Gefäßerkrankungen wie Raynaud'sche Krankheit, organische Gefäßerkrankungen wie arteriosklerotische Zirkulationsstörungen, Endangitis obliterans, Embolie von Extremitäten, traumatisch bedingte Arterienbeschäden) verwendet (15,27). Während diese Indikation in der BRD vom Hersteller genannt wird, wird sie in den USA aufgrund mangelnder Wirksamkeit nicht mehr empfohlen (177).

In der Augenheilkunde soll Tolazolin durch verbesserte Durchblutungsverhältnisse die Heilung von Hornhauttraumen und durch Zirkulationsstörungen bedingten Veränderungen fördern (104).

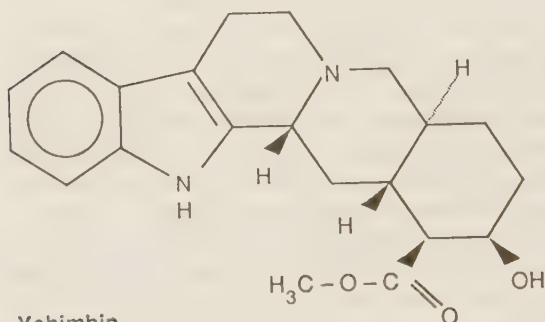
2.5.10. Anwendung in der Tiermedizin

Tolazolin wird derzeit als Antagonist des α_2 -Rezeptor-Agonisten Xylazin bei zahlreichen Tierarten erprobt. In bereits vorliegenden Untersuchungen am Hund (5), Rind (144,145,171) und Schaf (173,197) wird Tolazolin jeweils als zuverlässiger Xylazinantagonist bezeichnet. Bei der Ratte stellen Schmitt et al. nur eine schwache antagonistische Wirkung fest (156). Eine umfassende Arbeit über die Anwendung von Tolazolin bei Zoo- und Wildtieren wird derzeit erstellt (55).

2.6. Yohimbin

2.6.1. Chemie und Handelsformen

Yohimbin (Quebrachin, Aphrodisin, Corynin, Hydroaergotocin) ist ein Indolalkaloid, das in zahlreichen Rauwolfia-Arten vorkommt (105,116).



Yohimbin

Methyl-17- α -hydroxy-16- α -yohimbancarboxylat

Der Schmelzpunkt liegt bei 235-236°C. Yohimbin ist sehr gut lipidlöslich (105).

Präparate zu parenteralen Verabreichung sind in der BRD derzeit nicht erhältlich (Rote Liste).

2.6.2. Wirkungsmechanismus

Yohimbin wirkt in erster Linie als selektiver kompetitiver Antagonist an prä- und postsynaptischen α_2 -Adrenorezeptoren (32,48,57,165,187). Darüberhinaus besitzt Yohimbin auch antagonistische Wirkung an α_1 -Rezeptoren (20,32,143).

Die Blockierung zentraler Dopamin-Autorezeptoren und dopaminerg-noradrenerge Wechselwirkungen führen zur Erhöhung des zentralen Dopamin-Umsatzes (29,32,133,137). Lambert et al. und Lattimer et al. weisen eine kompetitive Hemmung von 5-Hydroxytryptophan nach (105,110). Der Serotonin-Umsatz wird durch Yohimbin erniedrigt, Yohimbin besitzt selbst serotoninartige Eigenschaften. (29,137).

Die resultierende Wirkung an den jeweiligen Effektorzellen ist entsprechend komplex. Geringe Dosierungen bzw. Konzentrationen von Yohimbin bewirken durch Blockierung von präsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren eine vermehrte Noradrenalinausschüttung und dadurch eine Verstärkung der Wirkung am Erfolgsorgan (110,134). Hohe Dosierungen bzw. Konzentrationen führen dazu, daß die antagonistische Wirkung auf postsynaptische α_1 -Rezeptoren überwiegt, es kommt dann zu einer Hemmung der Noradrenalinwirkung an der Effektorzelle (110). Darüberhinaus stellen Lattimer et al. bei hohen Yohimbinkonzentrationen auch eine Hemmung der Noradrenalinfreisetzung fest, der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht geklärt (110).

Die Zuordnung der Yohimbinwirkungen zu bestimmten Mechanismen wird außerdem dadurch erschwert, daß sich zentrale und periphere Effekte überlagern und gegenseitig stark beeinflussen. Vereinfachend kann festgestellt werden, daß Yohimbin in niedriger Dosierung adrenerge Wirkung, in hoher Dosierung adrenolytische Wirkung zeigt (74).

In der Literatur erwähnte Wirkungen wie Cholinesterasehemmung, Hemmung des Serotoninsatzes, Hemmung der Monoaminoxidase, Blockierung von Muskarinrezeptoren, Blockierung von zentralen präsynaptischen Dopaminautorezeptoren haben in klinisch angewandten Dosierungen keine Bedeutung (117,133). Bei der Verwendung von Yohimbin in pharmakologischen Untersuchungen müssen sie jedoch in Betracht gezogen werden (133).

2.6.3. Pharmakokinetik

Über die Pharmakokinetik des Yohimbin liegen nur wenige Daten vor (48). Yohimbin wird oral gut resorbiert und reichert sich aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit unter anderem im Gehirn an (105). Bei der Maus liegt die Halbwertszeit für das Blut bei 12 Stunden, für das Gehirn bei 6 Stunden (73).

2.6.4 Toxikologie

Eine toxische Wirkung ist erst bei sehr hohen Dosierungen zu erwarten. Die LD_{50} liegt beim Kaninchen und Maus bei 40 mg/kg s.c., der Tod tritt durch zentrale Atemlähmung ein (54).

2.6.5. Wirkung des Yohimbin auf Herz- und Kreislaufsystem

Die direkte Wirkung von Yohimbin auf das Herz ist gering. Nach Injektion von 0,5 mg/kg i.v. kommt es beim Menschen zu einem kurzfristigen Anstieg der Herzfrequenz (74). Durch orale Gabe bis zu 20 mg/kg wird die Herzfrequenz nicht signifikant verändert (19).

Bei Hund, Katze, Schaf, Ratte, Kaninchen und Vogel wird über keinen oder einen nichtsignifikanten Anstieg der Herzfrequenz berichtet (23,45,48,57,143,151). Dagegen entsteht beim Kalb eine ausgeprägte Tachykardie (52).

Der Blutdruck steigt sowohl nach parenteraler als auch nach oraler Yohimbingabe meist deutlich an (48,83,134). Beim anästhesierten Tier (Hund Katze, Ratte) kann der Blutdruck durch Yohimbin teilweise deutlich gesenkt werden (48,116).

2.6.6. Wirkung des Yohimbin auf die Atmung

Yohimbin hat in der Regel keinen Einfluß auf die Atemtätigkeit.

Eine atemdepressive Wirkung ist nur für letale Dosen (44 mg/kg s.c. beim Kaninchen) bekannt (48). Beim Kalb bewirkt Yohimbin eine vorübergehende Vertiefung der Atmung (52).

Die atemdepressive Wirkung zahlreicher Anästhetika und Sedativa wird durch Yohimbin teilweise aufgehoben (23,82,89,167).

2.6.7. Wirkung des Yohimbin auf das Zentralnervensystem

In zahlreichen Untersuchungen wird über die ausgeprägte Wirkung von Yohimbin auf das Zentralnervensystem berichtet. Beim Menschen ruft Yohimbin einen typischen Erregungszustand, gekennzeichnet durch Angstgefühle, extreme Reizbarkeit und Desorientierung hervor (19,48,74,134).

Bei Hund, Schaf und Kaninchen wird ein ähnliches Bild beschrieben, die Tiere zeigen deutliche Anzeichen von Angst, zittern, sind sehr unruhig und leicht ataktisch (45,48,57,72).

Bei Katze, Ratte und Maus werden nach Yohimbingabe sowohl eine zentrale Depression (106) als auch eine erregende Wirkung (79) beschrieben. Beim Rind bewirken 0.125 mg/kg Unruhe, höhere Dosierungen Sedation und Ataxie (94 Booth).

Guerrero-Figueroa et al. (53) beobachten nach 0,5 - 3 mg/kg bei Hund und Katze extreme Unruhe und Nervosität sowie Muskelzittern. Sie beschreiben elektroenzephalographische Veränderungen in Mesencephalon, Diencephalon und limbischem System als Ursache der psychischen Phänomene und weisen bei höheren Dosierungen epileptiforme Entladungen nach.

Die zentrale Wirkung der α_2 -Rezeptoragonisten Xylazin und Clonidin wird durch Yohimbin aufgehoben (23,61,62,63,65,68,75,79,80,82,84,85,89,94, 95,125,152,167,180).

2.6.8. Anwendung in der Humanmedizin

Früher war die Verwendung von Yohimbin als Aphrodisiakum üblich, die meisten Autoren schreiben ihm jedoch mangelhafte Wirksamkeit beziehungsweise lediglich Placebowirkung zu (48). In neueren Untersuchungen wird aber über eine deutliche positive Wirkung sowohl bei organischer als auch bei psychogener Impotenz berichtet (128,141).

Aufgrund der blutdrucksteigernden Wirkung wird Yohimbin zur Behandlung der orthostatischen Hypotonie bei alten Menschen mit Dysregulation des autonomen Nervensystems empfohlen (134).

Die Verwendung von Yohimbin bei Depressionen wurde wiederholt vorgeschlagen (48,138).

Weiterhin kann Yohimbin die Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva lindern (48).

2.6.9. Anwendung in der Tiermedizin

Yohimbin wird in der Veterinärmedizin bisher nicht routinemäßig verwendet. Zahlreiche Untersucher bezeichnen Yohimbin als wirkungsvollen Antagonisten gegen Xylazin bzw. als partiellen Antagonisten gegen Ketamin und die Kombination Xylazin-Ketamin bei Haus-, Zoo- und Wildtieren. Meist wird eine deutliche Verkürzung der Narkose und eine teilweise Aufhebung der Nebenwirkungen beschrieben, eine vollständige Antagonisierung wird nicht erreicht (23,52,61,62,63,65,66,68,72,75,76,79,80,81, 82,83,84,85,89,94,95,117,125,152,167).

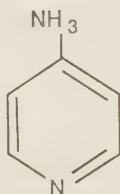
Tabelle 1, Seite 27 faßt die Anwendung von Tolazolin, Yohimbin, 4-Aminopyridin und Idazoxan beim Haus- und Labortier zusammen.

Die ebenfalls zahlreichen Untersuchungen am Wildtier werden von Hafner (55) tabellarisch dargestellt.

2.7. 4-Aminopyridin

2.7.1. Chemie und Handelsformen

4-Aminopyridin ist ein in Wasser leicht lösliches gelbliches Pulver (139).



4 - AP

4-Aminopyridin ist als Reinsubstanz erhältlich (Merck Katalog Nr. 801 111, Reinsubstanz zur Analyse).

2.7.2. Wirkungsmechanismus

4-Aminopyridin lagert sich intrazellulär an geschlossene Kalium-Kanäle in erregbaren Membranen an und blockiert sie. Durch den verlangsamten Ausstrom von Kalium wird das Aktionspotential der Zelle verlängert und der depolarisationsbedingte Einstrom von Calciumionen vermehrt (14,35,43,91,131,135). Zusätzlich wird auch eine direkte Wirkung auf die Calcium-Kanäle diskutiert (3). Die Calciumionen wirken direkt aktivierend auf die Freisetzung von Transmittersubstanzen (14, 131). Dieser Mechanismus führt zu einer verbesserten Übertragung an der motorischen Endplatte durch vermehrte Freisetzung von Acetylcholin, außerdem zur Erleichterung der Transmitterausschüttung an erregenden und hemmenden Synapsen in Gehirn, Rückenmark und Peripherie, sowie an autonomen Ganglien (35,43,131).

Die Freisetzung von Prolactin, Calcitonin und Parathormon wird durch 4-AP gefördert (14). Die Muskelkontraktilität wird durch vermehrten Calcium-Einstrom direkt verbessert (3,14).

2.7.3. Pharmakokinetik

Beim Menschen wird 4-AP nach oraler Applikation gut resorbiert, die Halbwertszeit beträgt etwa 3-4 Stunden (178). 4-AP wird nicht metabolisiert, die Ausscheidung erfolgt fast vollständig über die Niere durch aktive tubuläre Sekretion (39,178). Beim Rind und Pferd beträgt die Halbwertszeit etwa 2 Stunden (96,97).

2.7.4. Toxizität

Die orale LD50 beträgt bei der Maus 10 mg/kg, bei der Ratte 20 mg/kg, beim Hund 3,7 mg/kg (139).

2.7.5. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Die Wirkung von 4-AP auf die Herzfrequenz ist gering. Die erleichterte Transmitterfreisetzung sowohl an parasymphatischen als auch an sympathischen Nerven führt je nach Ausgangslage zu einer leichten Bradykardie (zum Beispiel bei Vagusreizung) oder Tachykardie (zum Beispiel bei gleichzeitiger Atropingabe) (1,13).

Die Kontraktionskraft wird durch die gesteigerte Katecholaminausschüttung vergrößert (13).

Eine direkte positiv inotrope Wirkung ist erst bei Dosierungen nachweisbar, die zu erheblichen Nebenwirkungen führen und klinisch nicht anwendbar sind (13,135). Beim Hund wird eine Steigerung des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz gemessen, die Tachykardie wird durch Atropinprämedikation potenziert (13). Auch bei der Katze steigt die Herzfrequenz leicht an (13).

Bowman et al. beschreiben beim Greyhound nach 0,5 mg/kg und bei der Katze nach 2,8 mg/kg 4-AP Arrhythmien und ektopische Reizbildung (13). Beim Kaninchen berichten Wesseling et al. über eine leichte Bradykardie und Sinusarrhythmie nach 1 mg/kg 4-AP i.v. (188).

Der Blutdruck fällt bei Hund und Katze in der ersten Minute nach i.v.-Injektion deutlich ab, dann steigt er aufgrund der Sympathikuswirkung auf Milz und Gefäße langsam deutlich an, erreicht den Maximalwert nach 10-20 Minuten und normalisiert sich innerhalb einer Stunde wieder (13). See et al. berichten bei der Katze nur über einen Blutdruckabfall, Durant et al. nur über eine anhaltende Hypertonie (36,158).

Beim Affen in Ketamin-Diazepam-Anästhesie führt 1 mg/kg 4-AP zu einem leichten Blutdruckanstieg (10). Beim Menschen bewirken Dosierungen bis zu 0,5 mg/kg keine Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz (126). Beim Kaninchen erhöht 4-AP den Blutdruck leicht (188).

2.7.6. Wirkung auf die Atmung

4-AP stimuliert die Atmung durch erhöhte Aktivität des Nervus phrenicus, die Folge ist eine leichte Erhöhung von Atemfrequenz und -volumen (135,158). See et al. machen dafür neben der Wirkung auf die cholinerge Übertragung auch einen Einfluß auf zentrale Chemorezeptoren verantwortlich (158).

2.7.7. Wirkung auf das ZNS

4-Aminopyridin stimuliert verschiedene zentrale Synapsen. Als Folge können epileptiforme Anfälle, Muskeltremor, Krämpfe, Hyperästhesie, Unruhe und ängstliches oder aggressives Verhalten auftreten, bei Überdosierung auch Herz- und Atemstillstand (13,66,68,94,135). Eine typische Nebenwirkung beim Menschen ist ein Prickeln und Kitzeln im Gesichtsbereich, das Verhalten von mit 4-Aminopyridin behandelten Pferden weist auf eine ähnliche Wirkung hin (2,98).

Die analeptische Wirkung kann zur Antagonisierung der zentralen Depression durch Anästhetika verwendet werden (2,10,108,135,160,176).

2.7.8. Sonstige Wirkungen

4-AP steigert die Insulinausschüttung aus isolierten Langerhansschen Inseln und die Freisetzung von Prolactin, Calcitonin und Parathormon (3,14).

4-AP wird in den USA als "chemische Vogelscheuche" verwendet. Vögel, die mit 4-AP präpariertes Korn aufnehmen, flattern desorientiert und laut schreiend herum und verscheuchen so ihre Artgenossen (139).

Beim Menschen wird über Unruhe und leichte Übelkeit als Nebenwirkung berichtet, (108).

2.7.9. Anwendung in der Humanmedizin

In Bulgarien wird 4-AP seit etwa 15 Jahren zur Antagonisierung des nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans Pancuronium verwendet (126,135,178). Während bei alleiniger Verwendung von 4-AP in klinisch wirksamer Dosierung zentrale Nebenwirkungen auftreten, erlaubt eine für sich unwirksame Dosis 4-AP bei Kombination eine Reduktion der notwendigen Pyridostigmin- bzw. Neostigminmengen um bis zu 80 %, und damit auch eine signifikante Verminderung der benötigten Atropindosis (126).

4-AP wird vorgeschlagen zur Therapie der Verapamilvergiftung, da bei der Katze eine letale Überdosis Verapamil durch 4-AP antagonisiert werden kann (3). Beim Kaninchen hebt 4-AP die Hypotonie und Tachykardie nach Verapamilüberdosierung auf, ohne jedoch die letale Dosis zu erhöhen (188).

4-AP kann zur Antagonisierung bei Überdosierung von Benzodiazepinen verwendet werden (157), und antagonisiert die Atemdepression nach Anästhesie mit Morphinderivaten (108,160).

Ebenfalls möglich ist die Antagonisierung der Ketamin-Diazepam-anästhesie (2,10,108). 4-AP besitzt antagonistische Wirkung sowohl gegenüber Ketamin als auch gegen Diazepam (2,135,176).

4-Aminopyridin wird außerdem versuchsweise eingesetzt bei einigen seltenen neuromuskulären Erkrankungen, wie Alzheimersche Krankheit, Eaton Lambert Syndrom, Myasthenia gravis, sowie bei Botulismus und Tetanus (1,14,108,135,161,188).

2.7.10. Anwendung in der Tiermedizin

Die Anwendung von 4-Aminopyridin als Narkoseantagonist beim Tier ist derzeit noch im experimentellen Stadium.

2.8. Die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin

Yohimbin und 4-Aminopyridin wurden als Antagonisten für verschiedene Anästhetika und -kombinationen untersucht. In der Regel bewirkt die Kombination eine deutlich schnellere Veränderung der untersuchten Parameter als die alleinige Anwendung von Yohimbin oder 4-AP. Sie wird in den meisten Untersuchungen als sichere und wirksame Möglichkeit der Antagonisierung von Xylazin, Ketamin und Xylazin/Ketamin bezeichnet (23,62,63,65,94,95,180).

2.9. Zusammenfassung der wichtigsten Literaturangaben zur Verwendung von Tolazolin, Yohimbin und 4-Aminopyridin als Narkoseantagonisten in der Tiermedizin (Tab. 1, S 27)

Bei der **Maus** heben Tolazolin und Yohimbin die xylazinbedingte zentrale Depression auf, Yohimbin ist stärker wirksam als Tolazolin (25,42,75,156).

Bei der **Ratte** wird die xylazinbedingte Analgesie durch Yohimbin, nicht jedoch durch Tolazolin antagonisiert, die Sedation hingegen durch Yohimbin und Tolazolin. (156,167). Yohimbin verkürzt die Xylazin/Ketamin-Anästhesie signifikant und antagonisiert die Bradykardie, Bradypnoe und Polyurie (84).

Beim **Hund** antagonisiert Yohimbin die xylazinbedingte Sedation, Analgesie, Atem- und Herz-Kreislauf-Depression, emetische Wirkung und die Hemmung der Darmmotilität (23,62,64,68,72,80,81,83,125,152).

4-AP hat beim Hund keinen Einfluß auf die Herzkreislaufwirkung des Xylazin. Die Xylazin-Acepromazin-Anästhesie wird durch 4-AP rasch antagonisiert (23). Die Wirkung auf die Sedation ist wesentlich geringer als die von Yohimbin (23,62,68,152). Die Kombination Yohimbin/4-AP wird übereinstimmend als den Einzelsubstanzen überlegen bezeichnet (23,62,180).

Tolazolin antagonisiert die xylazinbedingte Sedation, Bradykardie und Atemdepression (5), ist aber gegenüber der emetischen und sedativen Wirkung des Xylazin weniger wirksam als Yohimbin (72).

Bei der **Katze** wirkt Yohimbin wie beim Hund antagonisierend auf Sedation, Herz-Kreislauf- und Atemdepression und emetische Wirkung nach Xylazin, Xylazin/Ketamin und Xylazin in Verbindung mit Opiaten und Barbituraten (65,67,79,82,89,117,167). Auch die Ketamin-Anästhesie kann bei der Katze durch Yohimbin antagonisiert werden (61,63).

Die Kombination Yohimbin/4-AP wird auch hier als wirksamster Antagonist gegen Ketamin und Xylazin bezeichnet (63).

Bei mit Xylazin/Ketamin anästhesierten Pferden ist dagegen 4-AP deutlich besser wirksam als Yohimbin oder die Kombination Yohimbin/4-AP (95).

Beim **Rind** ist 4-AP Yohimbin überlegen, noch stärker wirksam sind Yohimbin/4-AP, Doxapram/4-AP und Tolazolin (76,144,146,167,195). Yohimbin (0,25 mg/kg) antagonisiert die xylazinbedingte Bradykardie, Hypotonie und Hemmung der Pansenmotorik, ohne die Sedation aufzuheben. Beim Schaf werden Tolazolin und Yohimbin als annähernd gleichwertige Xylazinantagonisten bezeichnet (85,197).

Tab. 1 Übersicht über vorliegende Untersuchungen über Tolazolin, Yohimbin und 4-Aminopyridin als Narkoseantagonisten beim Haustier und Labortier.

Tierart	Narkose	Antagonist	Parameter	Quelle
Maus	Xyl	Tol	1	(25)
"	Xyl	Yoh	2	(42)
"	Xyl, Chl.	Tol	1	(75)
"	" "	Yoh	1(+)	"
"	Xyl	Yoh	2	(156)
"	"	Tol	2	"
Ratte	Xyl	Tol	1	(156)
"	"	Yoh	1,2	"
"	"	"	1	(167)
"	Xyl/Ket	"	1,3,4	(84)
Hund	Xyl	Tol	1,3,4	(5)
"	Xyl	Yoh	1,5	(81, 125)
"	Xyl	Yoh	1,5(+), 7	(72)
"	"	Tol	5,7	"
"	Xyl	Yoh	1(+)	(68)
"	"	4-AP	1	"
"	"	Yoh/4-AP	1	"
"	Xyl	Yoh	4	(83)
"	"	4-AP	4(-)	"
"	Xyl	Yoh	1	(80)
"	Xyl	Yoh	1(+)	(152)
"	"	4-AP	1(-)	"
"	Xyl	Yoh	1(+)	(62)
"	"	4-AP	1	"
"	"	Yoh/4-AP	1(++)	"
"	Xyl	Yoh/4-AP	1	(180)
"	Xyl, Ace	Yoh	1,3(+)	(23)
"	" "	4-AP	1,3	"
"	" "	Yoh/4-AP	1,3(++)	"
"	Thio	Yoh	1,7	(60)
"	Xyl/Pento	Yoh/4-AP	1,3	(64)

Tierart	Narkose	Antagonist	Parameter	Quelle
Katze	Xyl	Yoh	1	(79)
"	Xyl	Yoh	1,4	(89)
"	Xyl	Yoh	5,7	(117)
"	"	"	4	(167)
"	Ket	"	1,4,7	(61)
"	Ket	Yoh	1(+)	(63)
"	"	4-AP	1	"
"	"	Yoh/4-AP	1(++)	"
"	Xyl/Ket	Yoh/4-AP	1,3,4	(5)
"	"	Yoh	1,3,4	(82)
"	Xyl/Thio	Yoh/4-AP	1	(65)
"	Mep/Pento	Yoh	1	(67)
"	"	4-AP	1	"
"	"	Yoh/4-AP	1(+)	"
"	Ace/Pento	Yoh/4-AP	1	(66)
Pferd	Xyl/Ket	Yoh	1	(95)
"	"	4-AP	1(+)	"
"	"	Yoh/4-AP	1(+)	"
Rind	Xyl	Yoh	1	(94)
"	"	4-AP	1(+)	"
"	"	Yoh/4-AP	1(++)	"
"	Xyl	Yoh/4-AP	1	(195)
"	"	Dox/Yoh	1	"
"	"	Dox/4-AP	1(++)	"
"	"	Dox	1	"
"	"	Yoh	4,5	(52)
"	Xyl	Yoh	4,5	(167)
"	Xyl	Yoh	6	(76)
"	Xyl	Tol	1,2,3,4,5,6	(144, 145)
"	Xyl	Tol	5	(146)
Schaf	Xyl	Tol	1,3,4,5	(197)
"	Xyl	Tol	1	(85)
"	"	Yoh	1	"

Legende zu Tab. 1:

Untersuchte Parameter:

- 1 = Antagonisierung der ZNS-Depression bzw. Anästhesie
- 2 = Antagonisierung der Analgesie
- 3 = Antagonisierung der Atemdepression
- 4 = Antagonisierung der Herz-Kreislaufwirkung
- 5 = Antagonisierung der Wirkung am Magen-Darm-Trakt
- 6 = Antagonisierung der Hyperglykämie
- 7 = Exzitationen

Wirkung:

Werden in einer Untersuchung zwei oder mehrere Substanzen verglichen, so wird die Wirkung mit (-) (keine Wirkung auf die untersuchten Parameter), (+-) (schwache Wirkung), (+) (deutliche Wirkung), und (++) (sehr gute Wirkung) gekennzeichnet.

Abkürzungen:

Ace	= Acepromazin	Mep	= Meperidin
4-AP	= 4-Aminopyridin	Pento	= Pentobarbital
Chl.	= Chloralhydrat	Thio	= Thiopental
Dox	= Doxapram	Xyl	= Xylazin
Ket	= Ketamin	Yoh	= Yohimbin

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Testsubstanzen Tolazolin, Yohimbin, 4-Aminopyridin und die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin auf ihre Eignung zur Aufhebung der Ketamin/Xylazin-Anästhesie beim Kaninchen zu überprüfen. Zu diesem Zweck wird der Einfluß der Anästhesie und der untersuchten Antagonisten auf klinische, Kreislauf- und Atmungsparameter sowie Plasmahistaminspiegel dargestellt.

3.2. Material und Methoden

3.2.1. Versuchstiere

Die Versuche werden an insgesamt 75 ausgewachsenen Bastardkaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 2,2 - 5,0 kg durchgeführt. 40 Tiere dienen für die klinische Studie und zur Darstellung der Herz-Kreislauf- und Atemparameter, und 35 Tiere zur Blutgewinnung für die Histaminbestimmung.

3.2.2. Versuchsplan

Sämtlichen Tieren wird zunächst Xylazin (1,8 mg/kg) und Ketamin (15 mg/kg) in der Mischspritze i.v. verabreicht. Zehn Minuten nach Beginn der Anästhesie erhalten die Kaninchen die Testsubstanzen bzw. physiologische Kochsalzlösung i.v. In allen Gruppen dienen je 8 Tiere zur Bestimmung von Atemtätigkeit, Herzfrequenz, Blutdruck, Blutabnahme zur Blutgasuntersuchung und zur Reflexprüfung. Je 7 Tiere dienen der Blutabnahme zur Plasmahistaminbestimmung.

Tab. 2 : Versuchsplan

Gruppe	Anästhesie (mg/kg)	Antagonist	Dosierung	n ₁	n ₂
1	Xyl/Ket	NaCl	0,5 ml	8	7
2	(1,8/15)	Tolazolin	5,0 mg/kg	8	7
3	"	Yohimbin	0,25 "	8	7
4	"	4-AP	0,5 "	8	7
5	"	Yohimbin/4-AP	0,25/0,5"	8	7

(n₁ = Anzahl der Tiere in Versuchsserie I)

(n₂ = Anzahl der Tiere in Versuchsserie II)

3.2.3. Vorbereitung der Versuchstiere

Versuchsserie I: Nach einer kurzen Allgemeinuntersuchung zum Ausschluss klinisch kranker Tiere wird den Kaninchen in Kurznarkose (0,03 mg/kg Alfentanil und 2 mg/kg Etomidat intravenös, Nachdosierung nach Wirkung) ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter PVC-Katheter (Braun Melsungen No. 5) in die Arteria carotis dextra eingeführt und eingebunden. Nach Verschluss der Wunde und Schutz des Katheters durch Fixation mit Leukoplaststreifen am Ohr bleiben die Tiere für mindestens 3 Stunden im Einzelkäfig in einem ruhigen Raum. Etwa eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn werden sie zur Gewöhnung in eine modifizierte Pyrogen-Testbox verbracht, in der dann die Bestimmung der Blutdruck- und Blutgas-Vorwerte erfolgt. Nach Applikation des Ketamin-Xylazin-Gemisches werden die Kaninchen auf eine warme Unterlage gelegt, bis sie nach dem Aufwachen zum Schutz des Katheters wieder in die Pyrogen-testbox verbracht werden müssen.

Versuchsserie II: Für die Blutentnahme zur Histaminbestimmung wird in Kurznarkose (Alfentanyl-Etomidat, siehe oben) ein PVC-Katheter (Braun Melsungen No. 5) über die Vena jugularis dextra in die Vena cava caudalis eingeführt und mit Heparinlösung (Thrombophob 25000, Nordmark.) gefüllt. Nach Verschluss der Wunde und Fixation des Katheters mit Leukoplast werden die Kaninchen für etwa 24 Stunden in Einzelkäfigen untergebracht. Eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn werden sie in die Testbox umgesetzt, in der sie dann während der gesamten Versuchszeit bleiben.

3.2.4. Durchführung

3.2.4.1. Gemessene Parameter

Versuchsreihe I:

Folgende Parameter werden zu sämtlichen Meßzeitpunkten erfasst:

Tab. 3 : Zusammenfassung der Meßparameter

Parameter	Einheit	Normalwerte
Atemfrequenz (AF)	min. ⁻¹	32- 60
Herzfrequenz (HF)	min. ⁻¹	200-333
Arterieller Mitteldruck (Pa mean)	mm Hg	
Art. systolischer Blutdruck (Pa syst)	mm Hg	90-130
Art. diastolischer Blutdruck (Pa diast)	mm Hg	60- 91
Art. Sauerstoff-Partialdruck (PaO ₂)	mm Hg	70,4-79,6
Art. Kohlendioxyd-Partialdruck (PaCO ₂)	mm Hg	33,4-43,3
Arterieller pH-Wert (pH)	-log H ⁺	7,21-7,57
Aktuelles Bicarbonat (HCO ₃ ⁻)	mMol/l	16,8-26,9
Arterieller Basenüberschuss (BE)	mMol/l	-7 - +3,6
		(11,12,100)

Außerdem wird die Zeitspanne bis zur Wiederkehr der für die Beurteilung des Narkoseverlaufs wichtigen Reflexe (Stellreflex, Lidreflex, Cornealreflex, Zwischenzehenreflex vorne und hinten) und die Dauer der chirurgischen Toleranz im Hals- und Ohrbereich bestimmt.

Versuchsreihe II:

Diese Versuchsserie dient wegen des hohen Blutbedarfs für die Histaminbestimmung ausschließlich zur Blutabnahme.

Parameter:

Histamin im Plasma ng/ml
(Normalwerte für das Kaninchen liegen nicht vor.)

3.2.4.2. Zeitplan

Versuchsreihe I: Die Injektion der Antagonisten bzw. einer entsprechenden Menge physiologischer Kochsalzlösung erfolgt zehn Minuten nach Narkosebeginn. Sämtliche Parameter werden zu folgenden Zeitpunkten bestimmt:

- 1 Minute vor Injektion des Narkosegemisches (Vorwert);
- 2,5 und 8 Minuten nach Narkosebeginn (Narkosephase);
- 1,2,3,5,10,15,20,30,45 und 60 Minuten nach Antagonisierung.

Versuchsreihe II: Die Testsubstanzen werden ebenfalls 10 Minuten nach Narkosebeginn injiziert. Die Entnahme der venösen Blutproben erfolgt zu folgenden Zeitpunkten:

- 8 Minuten nach Applikation von Xylazin/Ketamin;
(Narkosewert = Vorwert)
- 1,3,5,7,15 und 30 Minuten nach Antagonisierung.

Auf die Abnahme eines Vorwertes vor der Anästhesie wird verzichtet, da das Entfernen des Leukoplastverbandes vor der Applikation von Xylazin/Ketamin zu einer Verfälschung der Histaminwerte infolge Schmerz und Aufregung führen würde.

Nach Versuchsende werden alle Tiere mit Narcoren R (ca. 3ml/Tier i.v.) schmerzlos getötet.

3.2.4.3. Bestimmungsmethoden

Versuchsreihe I: Die Atemfrequenz wird anhand der Thoraxbewegungen ausgezählt. Die Herzfrequenz wird über die Schreiberregistrierung der Blutdruckkurve ermittelt. Die Blutdruckmessungen erfolgen über einen Druckabnehmer (Gould P 23 ID) und Druckverstärker (A-V-Pressure Monitor, American Optical Corp.) mit angeschlossenem Schreiber (W+W Recorder 1200, W+W Scientific Instruments Inc.).

Zur Bestimmung der Blutgase, des pH-Wertes, des aktuellen Bicarbonats und BE werden jeweils 0,7 ml arterielles Blut in einer heparinisierten 2-ml-Spritze entnommen und bis zur Untersuchung am Blutgasanalysator (1302 pH/Blood Gas Analyzer, Instrumentation Laboratory Systems) in Eiswasser aufbewahrt.

Die Bewertung der Reflexprüfung erfolgt in Anlehnung an das von Maier angegebene System (119). Als Stellreflex wird das selbständige Aufrichten aus der Rücken- oder Seitenlage in die Brust- oder Bauchlage bezeichnet. Als Cornealreflex wird der kurzfristige Lidschluss auf Berühren der Cornea gewertet. Der Zwischenzehenreflex ist durch kurzes Zurückziehen der Gliedmaße auf Zwicken im Zwischenzehenbereich gekennzeichnet. Er wird jeweils an Vorder- und Hintergliedmaßen bestimmt. Als Stadium der chirurgischen Toleranz wird der Zeitraum bezeichnet, in dem auf kräftiges Zwicken mit der chirurgischen Pinzette keine Reaktion erfolgt. Als Stadium der verminderten Hautsensibilität gilt der Zeitraum, in dem der Hautschmerztest mit der chirurgischen Pinzette nur im Bereich der Ohrmuschel zu Reaktionen führt.

Versuchsreihe II: Für die Histaminbestimmung werden jeweils 6 ml venöses Blut mittels einer EDTA-Monovette (Sarstedt) entnommen und bis zur weiteren Verarbeitung in Eiswasser aufbewahrt. Die Proben werden 20 Minuten bei 40 °C und 3000 U/min zentrifugiert. Anschließend werden je 3 ml Plasma abpipettiert, mit 1,5 ml 2n Perchlorsäure versetzt und eingefroren. Der Histamingehalt im Plasma wird nach der Methode nach Lorenz et al. ermittelt (115).

3.2.4.4. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung von Versuchsreihe I werden die 14 Meßzeitpunkte zu 4 Phasen zusammengefasst:

- Phase I (Wachphase, entspricht dem Vorwert),
- Phase II (Narkosephase, umfasst die Meßzeitpunkte 2,5 und 8 Minuten nach Injektion von Xyl/Ket)
- Phase III (Antagonisierungsphase, umfasst die Messungen 1,2,3 und 5 Minuten nach Verabreichung der Testsubstanzen)
- Phase IV (Erholungsphase, 10-60 Minuten nach Antagonisierung).

Für die vier Phasen werden Gruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) und Standardfehler (SE) errechnet. Der statistische Vergleich zwischen den Gruppen erfolgt für jeden Parameter und jede Phase mit dem

U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney für den Vergleich von unabhängigen Stichproben.

Der Verlauf innerhalb der Gruppen wird durch Vergleich zwischen den einzelnen Phasen für jede Gruppe und jeden Parameter mit dem G-Test nach Wilcoxon für abhängige Stichproben ausgewertet.

Die Mittelwerte zu den einzelnen Meßzeitpunkten werden nur graphisch dargestellt, da eine Auflistung aller Werte zu umfangreich wäre.

Die Ergebnisse der Reflexprüfung werden bis auf den Zeitpunkt des Aufwachens und der Rückkehr des Stellreflexes und Zwischenzehenreflexes an der Hintergliedmaße nicht statistisch ausgewertet, da Lidreflex, Cornealreflex und Zwischenzehenreflex an der Vordergliedmaße zum Zeitpunkt der Antagonisierung bei einem Teil der Tiere bereits wieder auslösbar sind und auch die chirurgische Toleranz nach 10 Minuten im Abklingen ist.

Die Gruppenmittelwerte werden mit dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney untereinander verglichen.

Die Auswertung der Histaminbestimmung erfolgt aufgrund der großen Unterschiede zwischen den Histaminspiegeln der einzelnen Tiere vor Applikation der Antagonisten nach Umrechnung aller Einzelwerte in Prozent des Narkosewertes. Aus diesen Prozentwerten werden Gruppenmittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (SD) und Standardfehler (SE) für jeden Meßzeitpunkt bestimmt. Der Vergleich der Gruppen erfolgt mit dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney, und der Vergleich der einzelnen Meßzeitpunkte für jede Gruppe mit dem G-Test nach Wilcoxon.

3.3. Ergebnisse (Abbildungen, Tabellen, Text)

Bei den anschließend angegebenen Werten der Kreislauf-, Atmungs- und Säure-Basen-Parameter handelt es sich um die Mittelwerte der vier Phasen.

Bei den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen sind die Gruppenmittelwerte für die Dauer vom Zeitpunkt der Antagonisierung bis zum Wiederauftreten der Reflexe angegeben.

Die Gruppenmittelwerte der Plasmahistaminuntersuchung werden für jeden Meßzeitpunkt in Prozent des Vorwertes (acht Minuten nach Xylazin/Ketamin, 2 Minuten vor Antagonisierung) angegeben.

Alle Mittelwerte werden entsprechend der Meßgenauigkeit der Einzelwerte gerundet. Standardabweichungen und -fehler sind aus den entsprechenden Tabellen und Abbildungen zu ersehen.

Legende zu den Tabellen:

Gruppenbezeichnung:

1	=	Kontrolle
2	=	Tolazolin
3	=	Yohimbin
4	=	4-Aminopyridin
5	=	Yohimbin/4-AP

In den Tabellen werden die Phasenmittelwerte (x) für jede Gruppe mit Standardabweichung (SD) angegeben.

Signifikanzen (Sign.):

Signifikante Unterschiede zu den anderen Gruppen aus dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney werden mit der Gruppenbezeichnung 1,2,3,4,5 angegeben.

Signifikante Unterschiede zu anderen Phasen aus dem G-Test nach Wilcoxon werden mit der Phasenbezeichnung I,II,III und IV angegeben.

Legende zu den Abbildungen:

X/K	=	Zeitpunkt der Injektion von Xylazin/Ketamin
A	=	Zeitpunkt der Injektion der Antagonisten

Abb. 1a:

Herzfrequenz

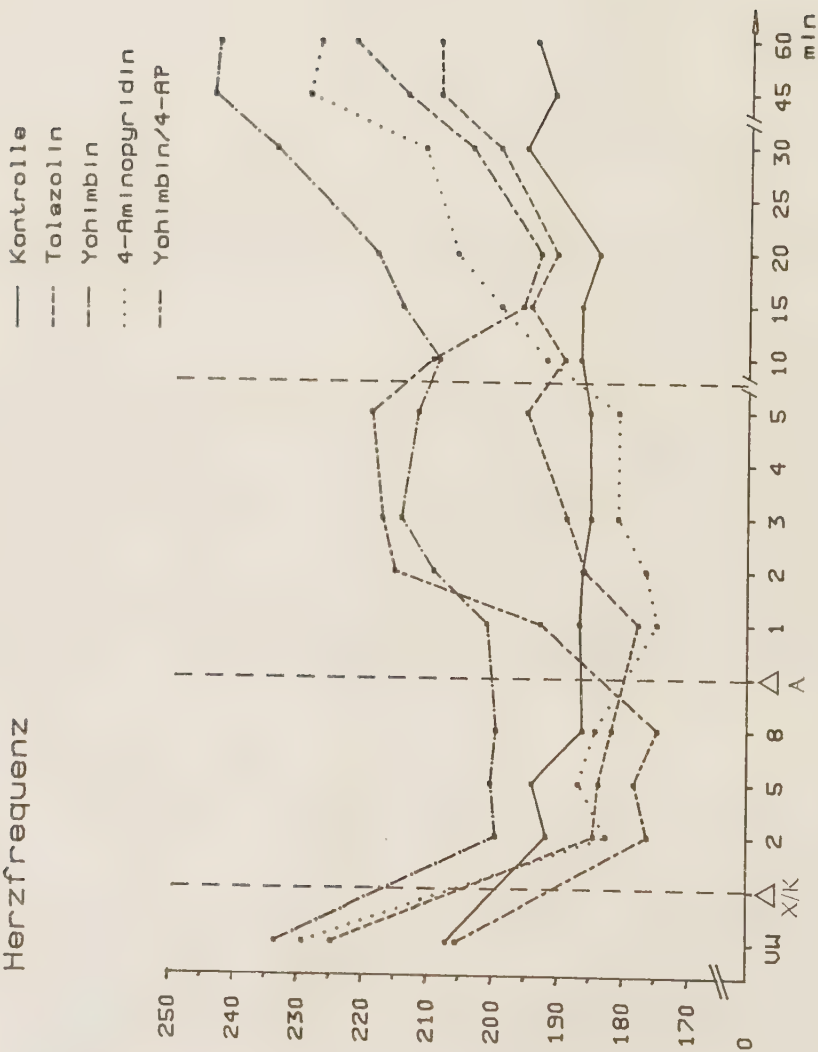
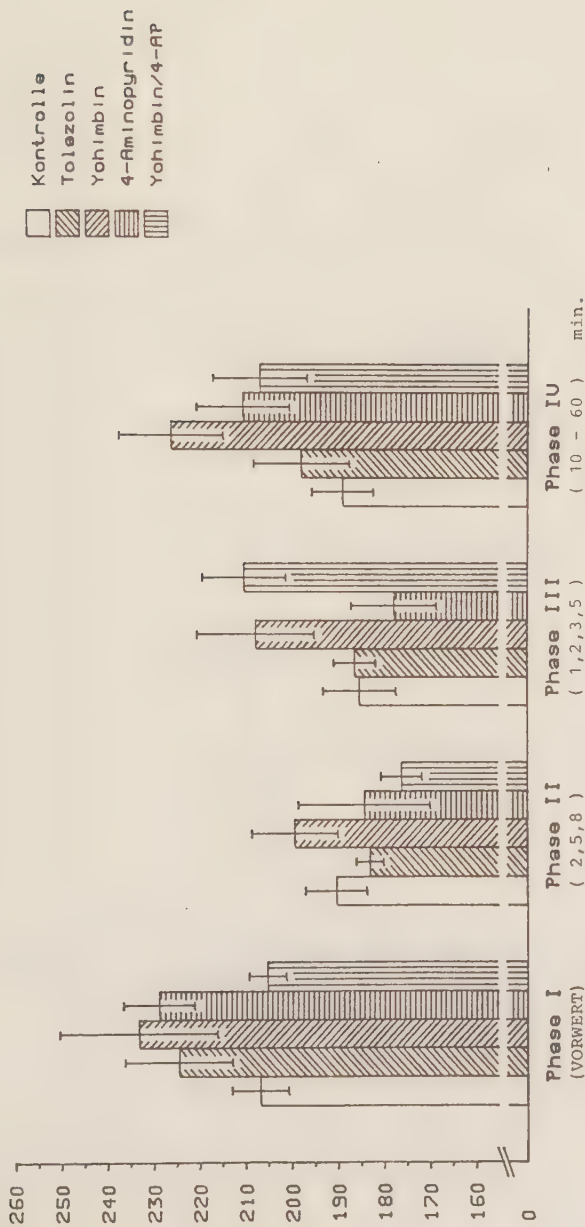


Abb. 1b: Herzfrequenz (Phasenmittelwerte + Standardfehler)



Tab. 4 : Herzfrequenz (min⁻¹)

Gr.	PHASE I			PHASE II			PHASE III			PHASE IV		
	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.
1	207	17,2	II,III,IV	191	18,8	5	186	22,7	5; I	190	19,1	3; I
2	225	33,1	II,III,IV	183	8,6		187	13,2	3,5	199	29,6	
3	234	48,6	II	200	26,5	5; I	209	36,0	2	227	31,9	I
4	229	20,3	1,5;II,III	185	38,1		178	24,8	5; IV	211	26,8	
5	206	11,5	4; II	176	12,7	3; III	211	25,7	1,2,4	208	28,8	

Abb. 2a:

Systolischer Blutdruck

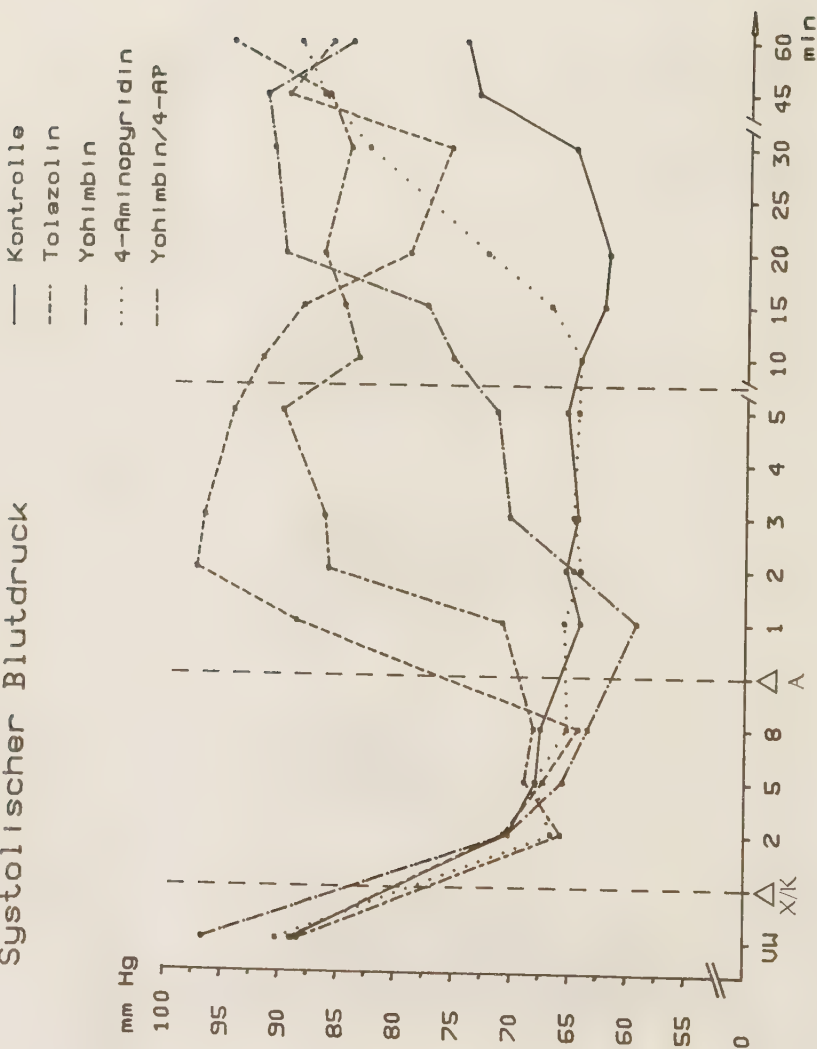
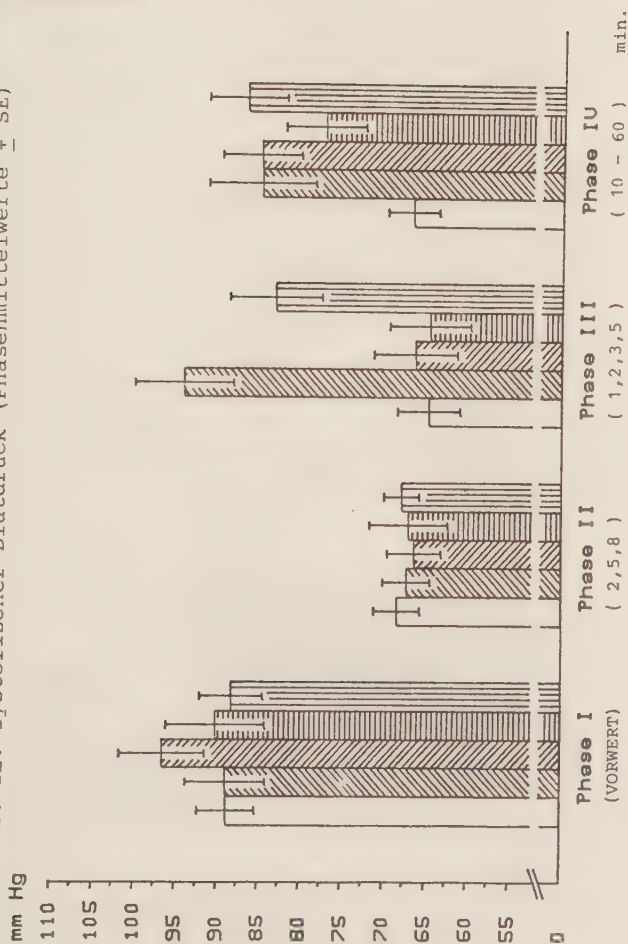
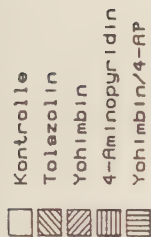


Abb. 2b: Systolischer Blutdruck (Phasenmittelwerte $\pm$ SE)



Tab. 5 : Systolischer arterieller Blutdruck (mm Hg)

Gr.	PHASE I			PHASE II			PHASE III			PHASE IV		
	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.
1	89	9,82	II,III,IV	69	7,76		65	10,65	2,5	67	8,7	2,3,5
2	89	12,79	II	67	8,06	III,IV	94	16,88	1,3,4; IV	85	18,22	1
3	97	12,52	II,III	66	8,53	IV	66	13,30	2,5; IV	85	12,73	1
4	90	16,92	II,III,IV	67	13,36		65	13,72	2,5; IV	77	13,56	
5	88	10,74	II	68	5,99	IV	83	15,72	1,2,3; IV	87	13,40	1

Abb. 3a:

Diastolischer Blutdruck

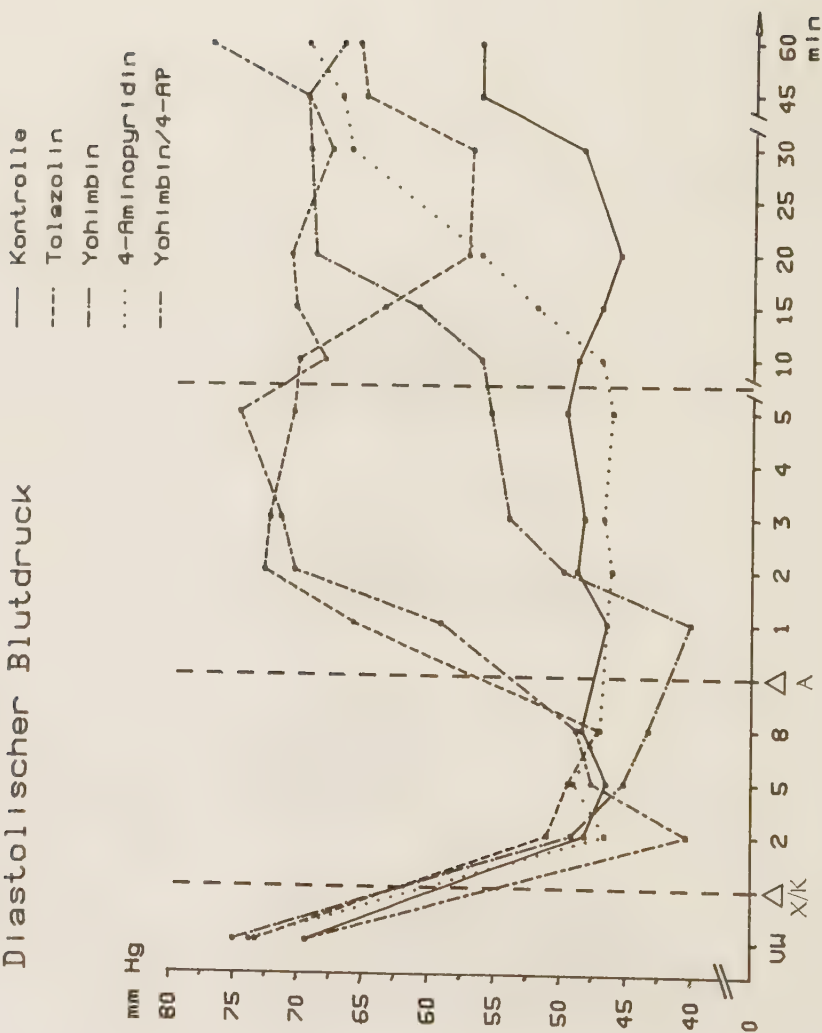
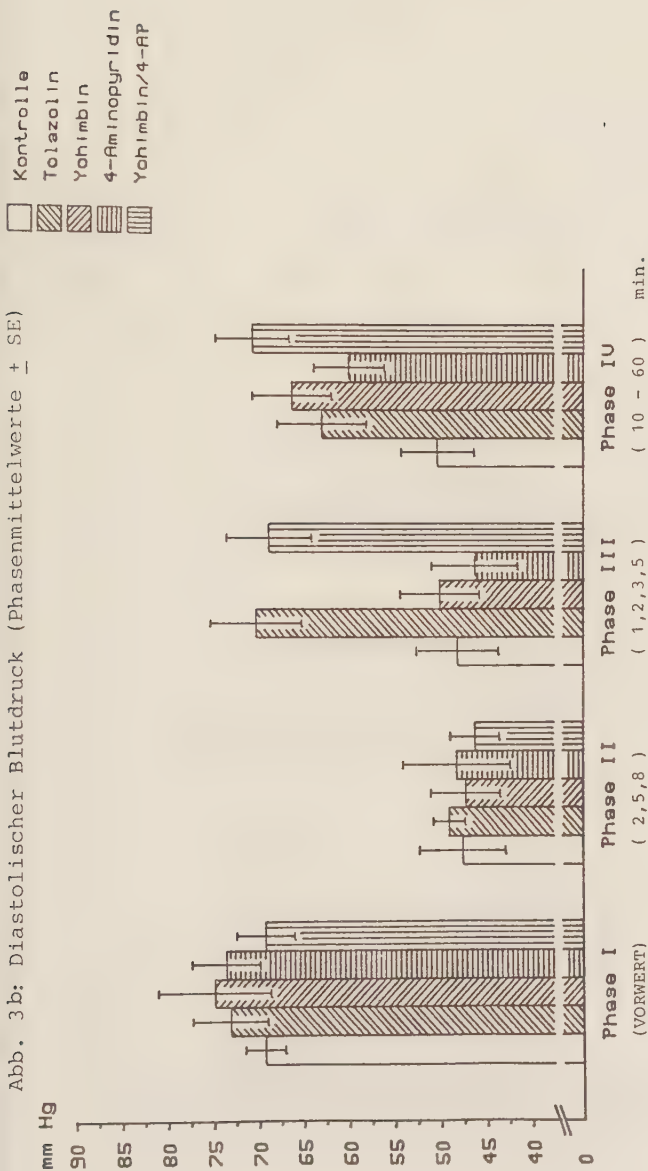


Abb. 3b: Diastolischer Blutdruck (Phasenmittelwerte + SE)



Tab. 6 : Diastolischer arterieller Blutdruck

Gr.	PHASE I			PHASE II			PHASE III			PHASE IV		
	$\bar{x}$	SD	Sigm.	$\bar{x}$	SD	Sigm.	$\bar{x}$	SD	Sigm.	$\bar{x}$	SD	Sigm.
1	69	6,2	II, III, IV	48	13,3		48	12,8	2,5	50	11,3	3,5
2	73	11,0	II	49	4,9	III, IV	70	14,3	1,3, 4; IV	63	13,9	
3	75	15,2	II, III	47	10,1	IV	50	11,5	2,5; IV	66	11,7	1
4	74	10,6	II, III, IV	48	16,7		46	13,3	2,5; IV	60	11,0	
5	69	9,1	II	46	7,6	III, IV	69	13,4	1,3, 4	71	11,6	1

Abb. 4a:

Mittlerer Blutdruck

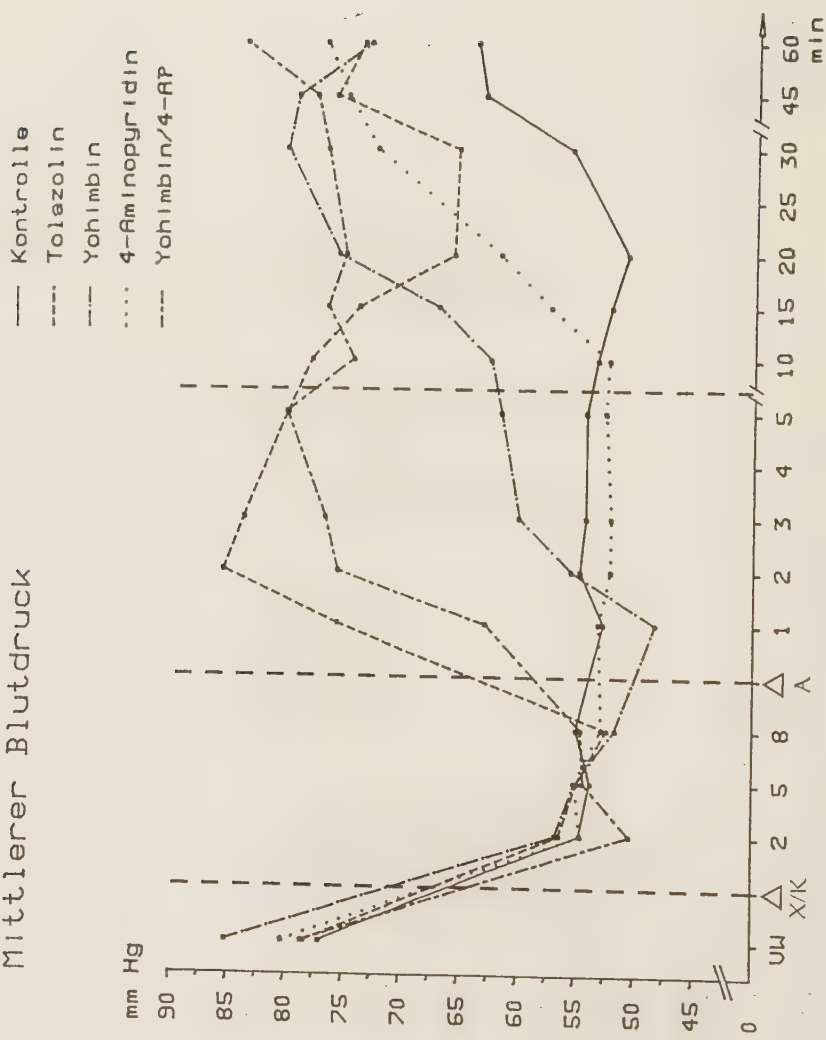
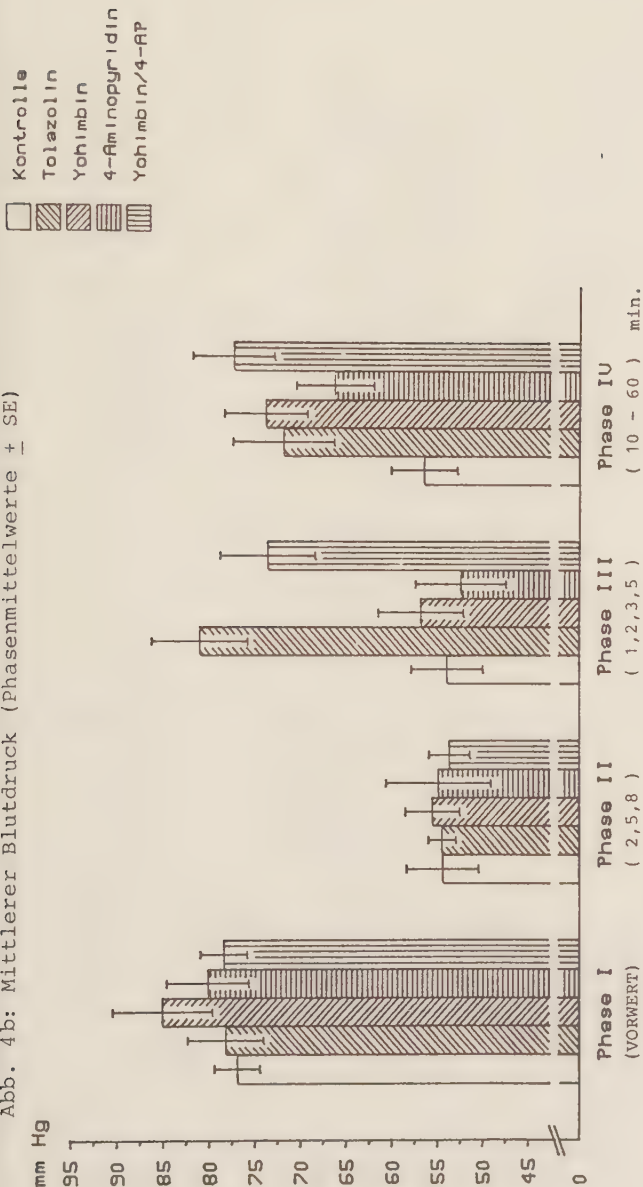


Abb. 4b: Mittlerer Blutdruck (Phasenmittelwerte + SE)



Tab. 7 : Mittlerer arterieller Blutdruck (mm Hg)

Gr.	PHASE I			PHASE II			PHASE III			PHASE IV		
	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.
1	77	7,0	II,III,IV	54	11,2		54	11,2	2,5	57	10,3	2,3,5
2	78	10,9	II	55	4,3	III,IV	81	14,8	1,3,4; IV	72	15,8	1
3	85	13,2	II,III	56	7,9	IV	57	12,5	2,5; IV	74	12,1	1
4	80	12,6	II,III,IV	55	16,4		53	14,2	2,5; IV	66	12,0	
5	79	7,2	II	54	6,4	III,IV	74	14,8	1,3,4	78	12,7	1

Abb. 5a:

Atemfrequenz

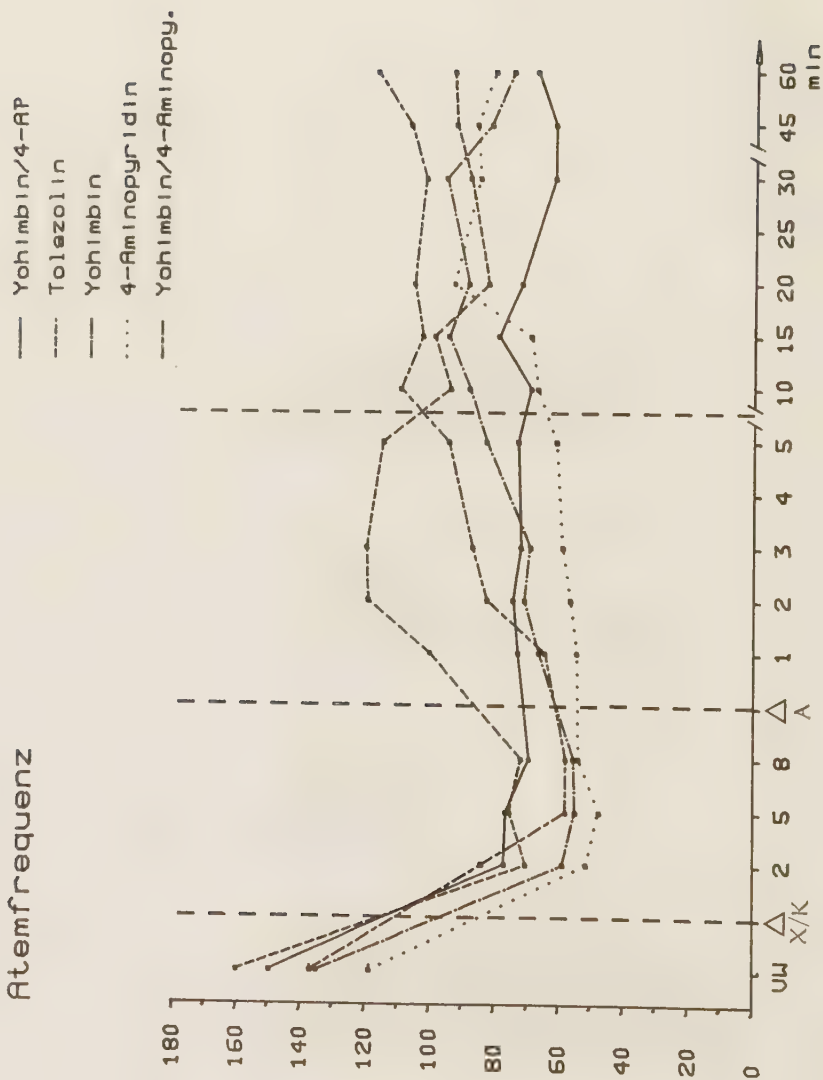
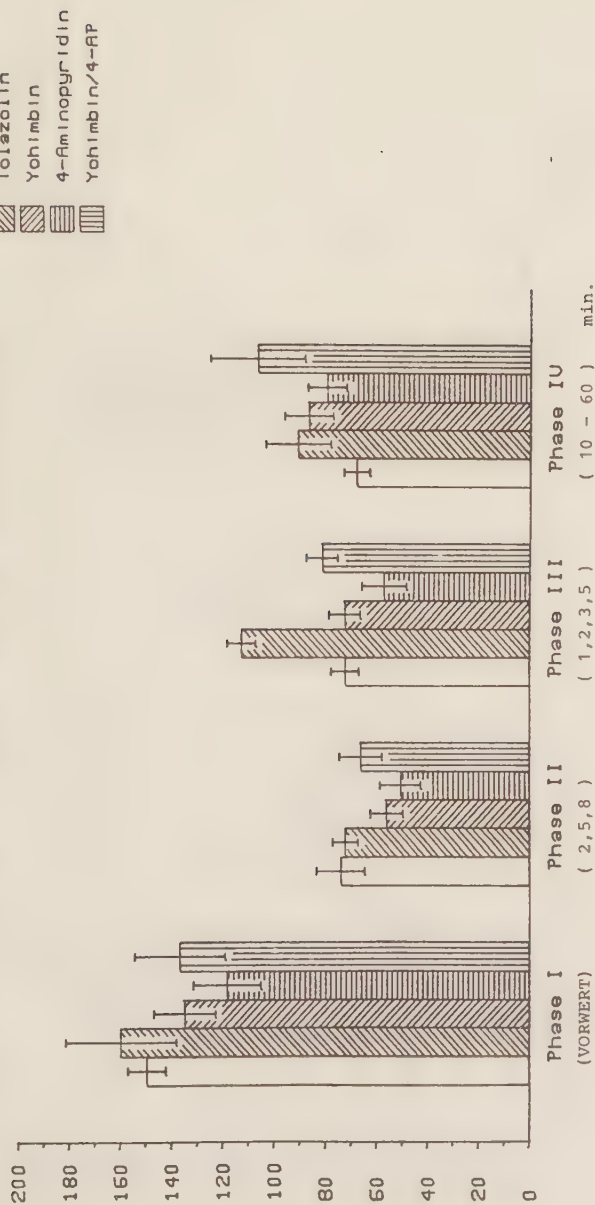


Abb. 5b: Atemfrequenz (Phasenmittelwerte + Standardfehler)

Tab. 8: Atemfrequenz (min^{-1})

Gr.	PHASE I			PHASE II			PHASE III			PHASE IV		
	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.
1	150	20,7		74	26,6		73	15,3		69	14,4	
2	160	61	II, III, IV	73	14,0	4; III	114	15,7	1,3,4,5,	92	35,8	
3	135	34,0	II, III, IV	56	17,8	III, IV	73	17,6	2	87	26,9	
4	119	37,3	II, III, IV	51	23,0	2	58	24,7	2,5	80	21,0	
5	137	49,7	II, III	67	23,7		82	17,1	2,4	107	52,3	

Abb. 6a:

Sauerstoffpartialdruck

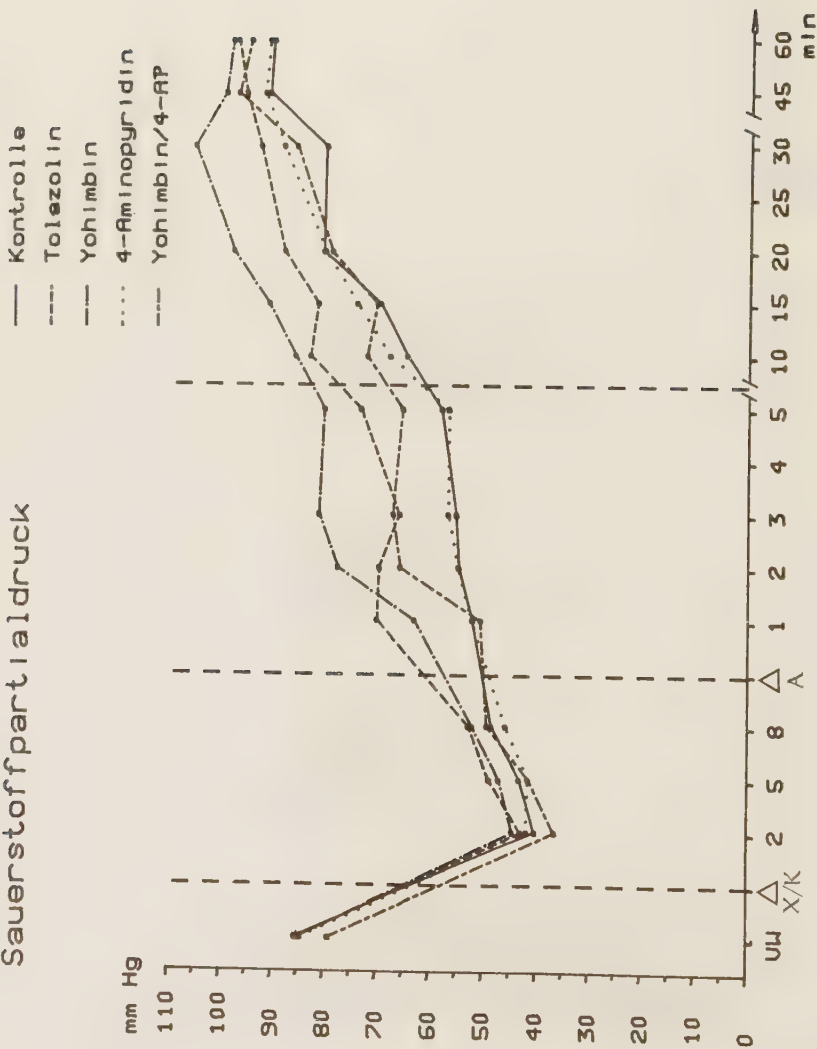
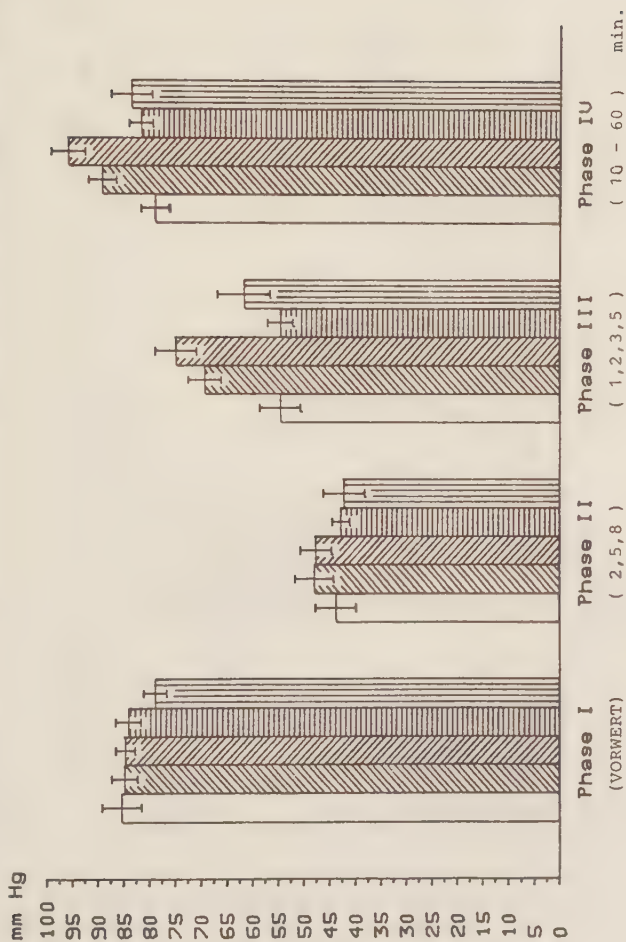


Abb. 6b: Sauerstoffpartialdruck (Phasenmittelwerte $\pm$ SE)

□ Kontrolle
 ▨ Tolazolin
 ▩ Yohimbin
 ▤ 4-Aminopyridin
 ▦ Yohimbin/4-AP



Tab. 7 : Arterieller Sauerstoffpartialdruck (mm Hg)

Gr.	PHASE I			PHASE II			PHASE III			PHASE IV		
	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.
1	86	10,9	II,III	44	11,0	III,IV	55	11,2	2,3;	80	7,9	2,3
2	85	6,6	II,III	48	10,7	III,IV	70	9,1	1,4	90	7,6	1
3	85	5,4	II	48	8,7	III,IV	76	11,3	1,4;	97	9,2	1,4,5
4	84	6,9	II,III	43	4,7	III,IV	55	7,1	2,3;	82	6,6	3
5	79	6,3	II,III	42	11,5	III,IV	62	14,5	IV	84	11,4	3

Abb. 7a

Kohlendioxidpartialdruck

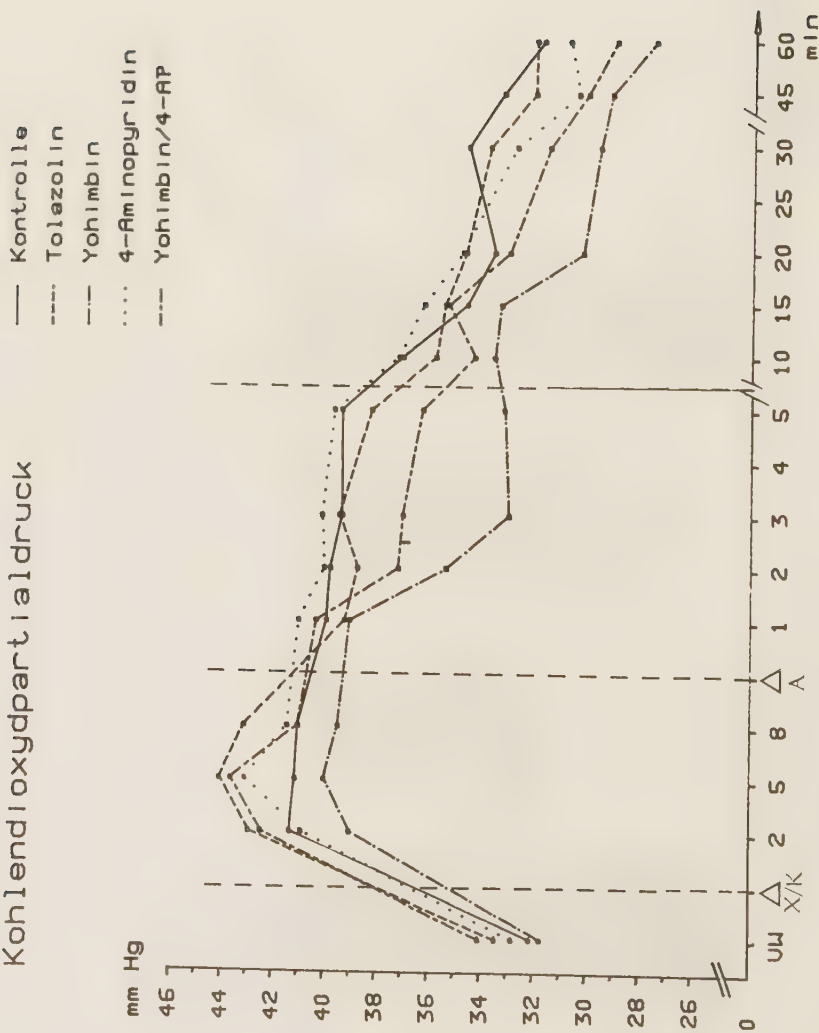
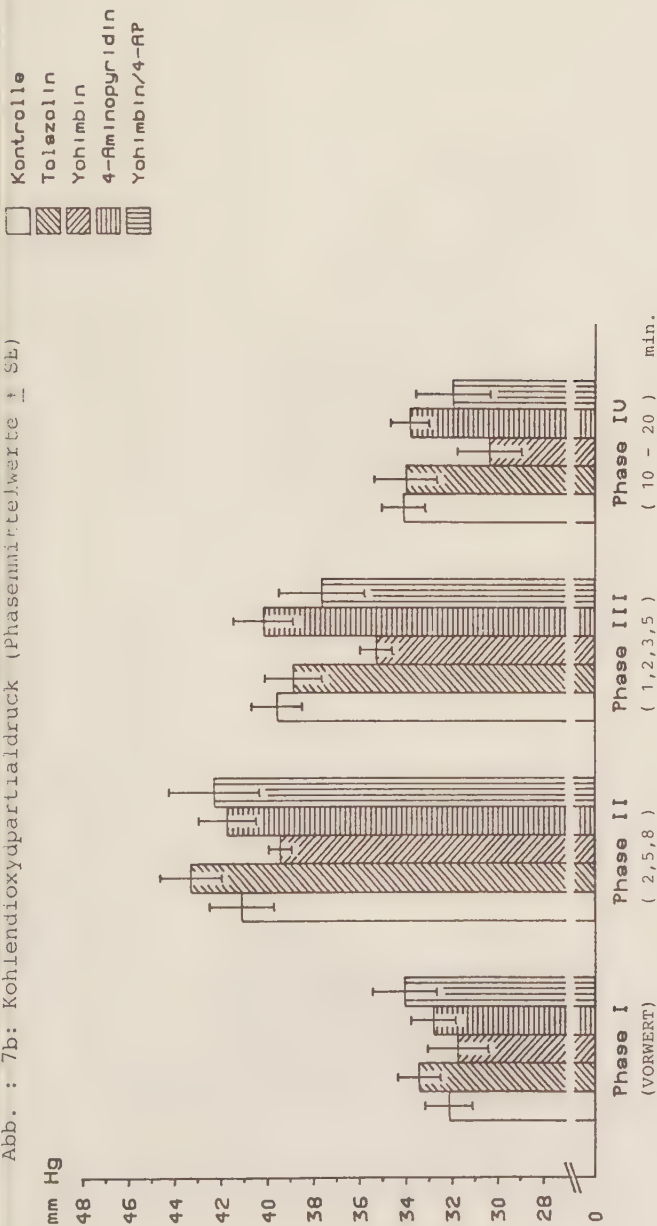


Abb. : 7b: Kohlendioxidpartialdruck (Phasennittelwerte $\pm$ SE)

Tab. 10: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (mm Hg)

Gr.	PHASE I			PHASE II			PHASE III			PHASE IV		
	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.
1	32,2	2,9	II,III	41,2	3,9	IV	39,7	3,2	3;	34,2	2,7	3
2	33,5	2,5	II,III	43,4	3,8	3; III,IV	39,0	3,5	3;	34,1	3,9	
3	31,8	3,7	II,III	39,5	1,4	2; III,IV	35,3	1,9	1,2,4; IV	30,4	4,0	1
4	32,8	2,7	II,III	41,8	3,5	IV	40,3	3,7	3;	33,9	2,4	
5	34,1	4,0	II,III,IV	42,4	5,6	III,IV	37,7	5,3	IV	32,0	4,6	

Abb. 8a:

pH

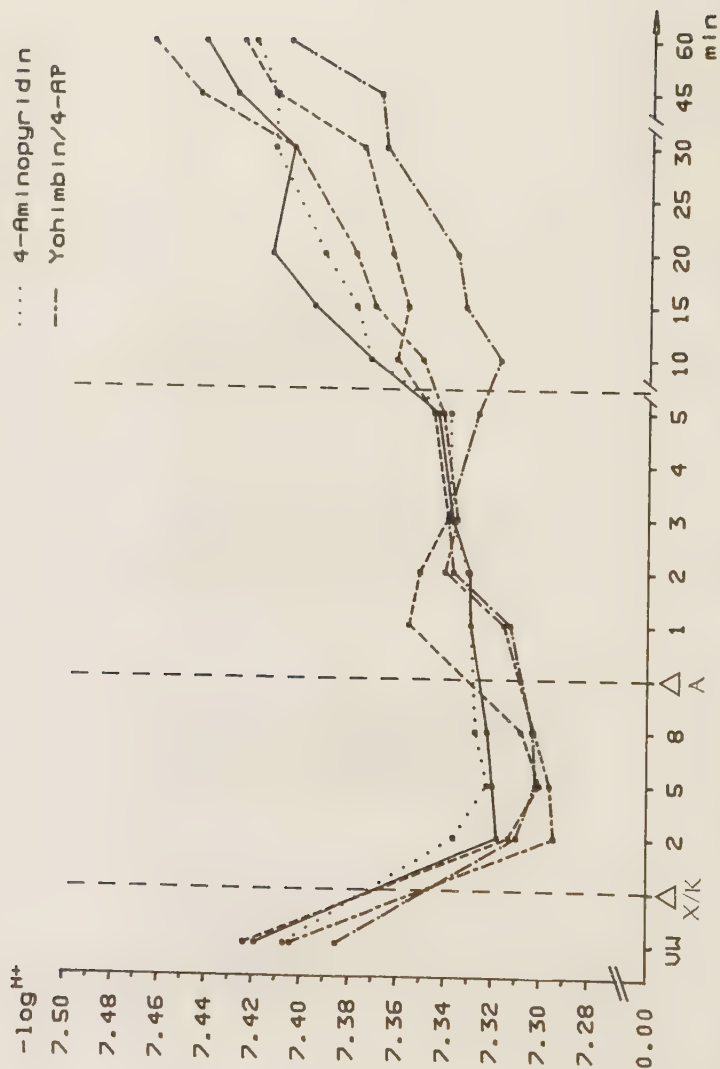
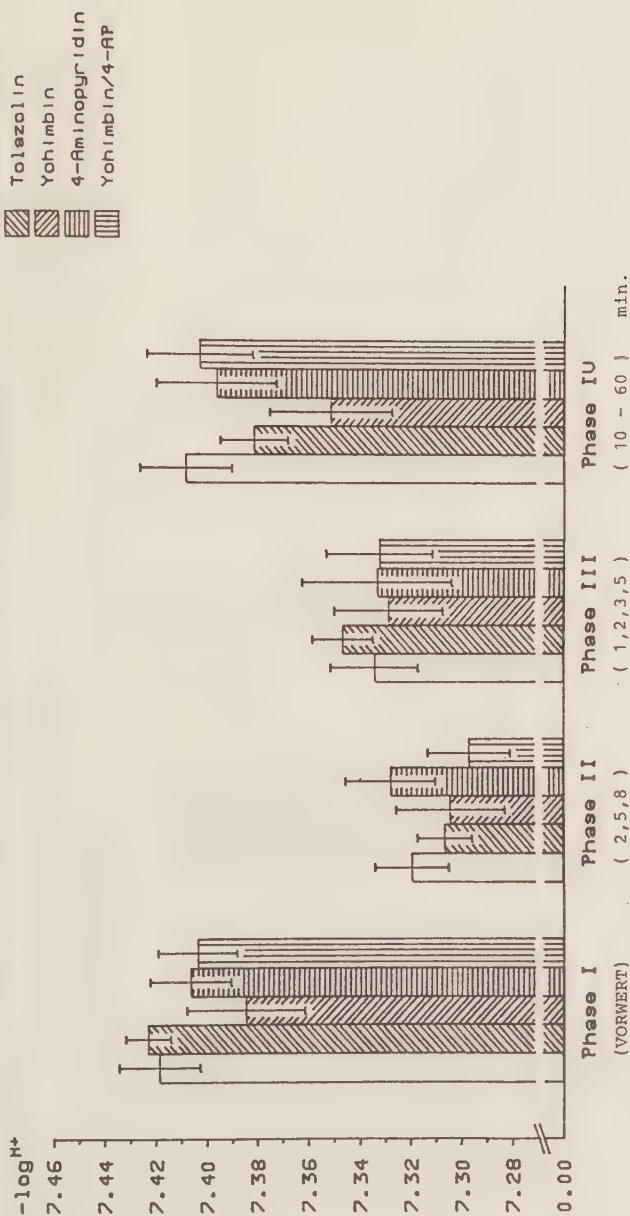


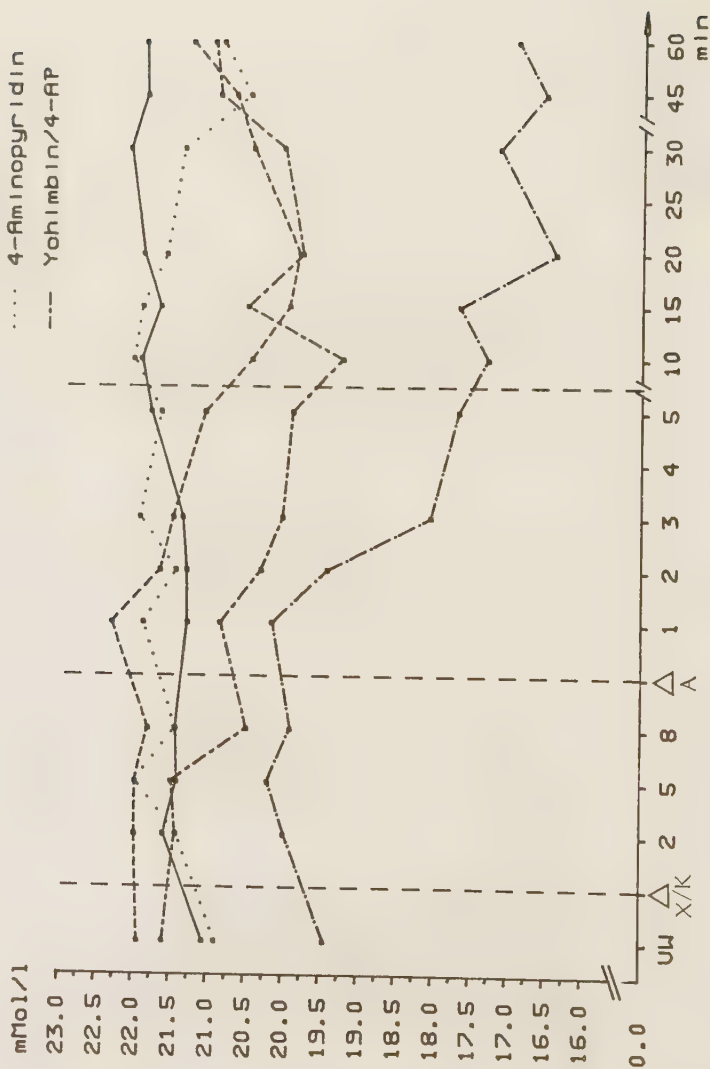
Abb. : 8b: pH-Wert (Phasenmittelwerte + Standardfehler)

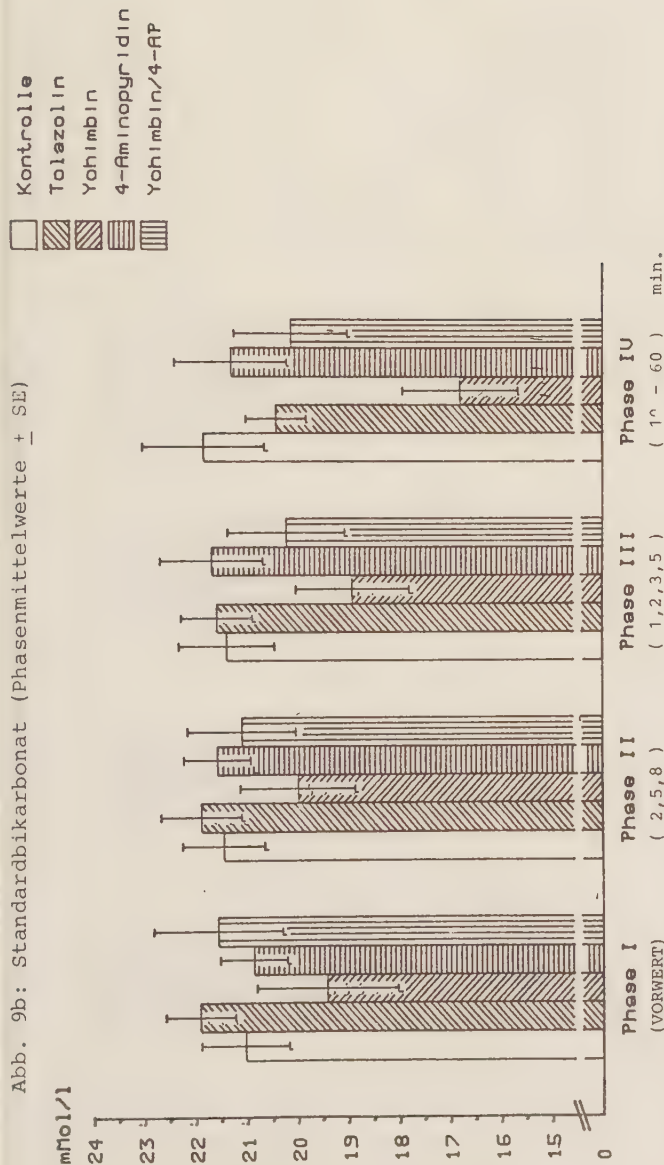
Tab. 11 : Arterieller pH-Wert Phasenmittelwerte (-log H⁺)

Gr.	PHASE I			PHASE II			PHASE III			PHASE IV		
	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.
1	7,419	0,045	II,III	7,320	0,041	III,IV	7,335	0,049	IV	7,410	0,051	
2	7,423	0,023	II,III	7,307	0,030	III,IV	7,348	0,033		7,383	0,038	
3	7,385	0,066	II,III	7,305	0,060		7,329	0,061		7,352	0,068	
4	7,407	0,045	II,III	7,328	0,050	IV	7,334	0,083	IV	7,398	0,067	
5	7,404	0,044	II,III	7,298	0,046	III,IV	7,333	0,059	IV	7,404	0,059	

Abb. 9a:

Standardbikarbonat



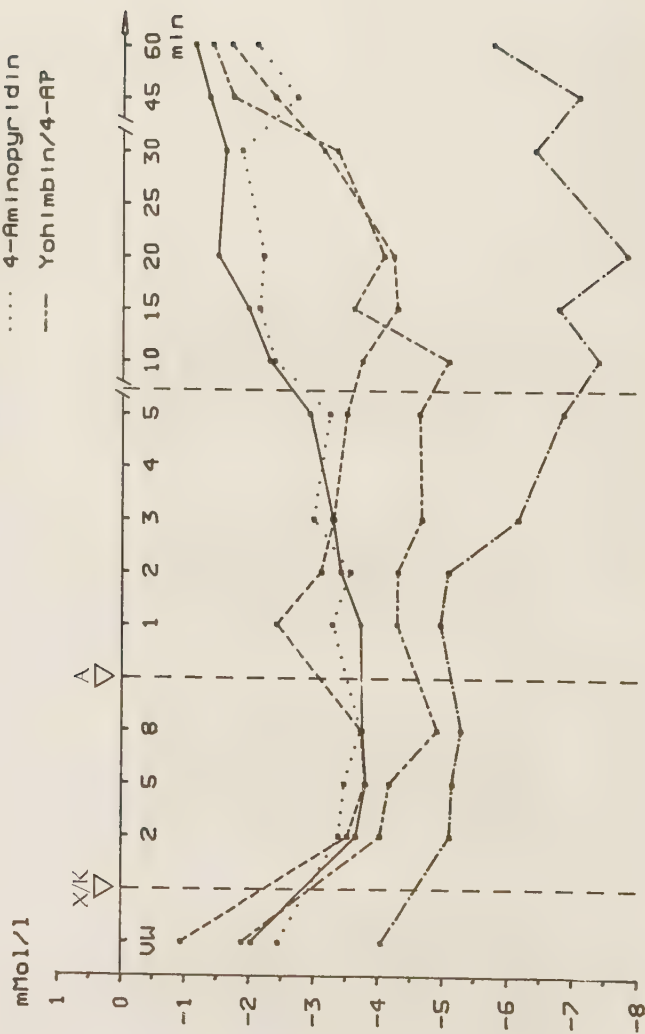


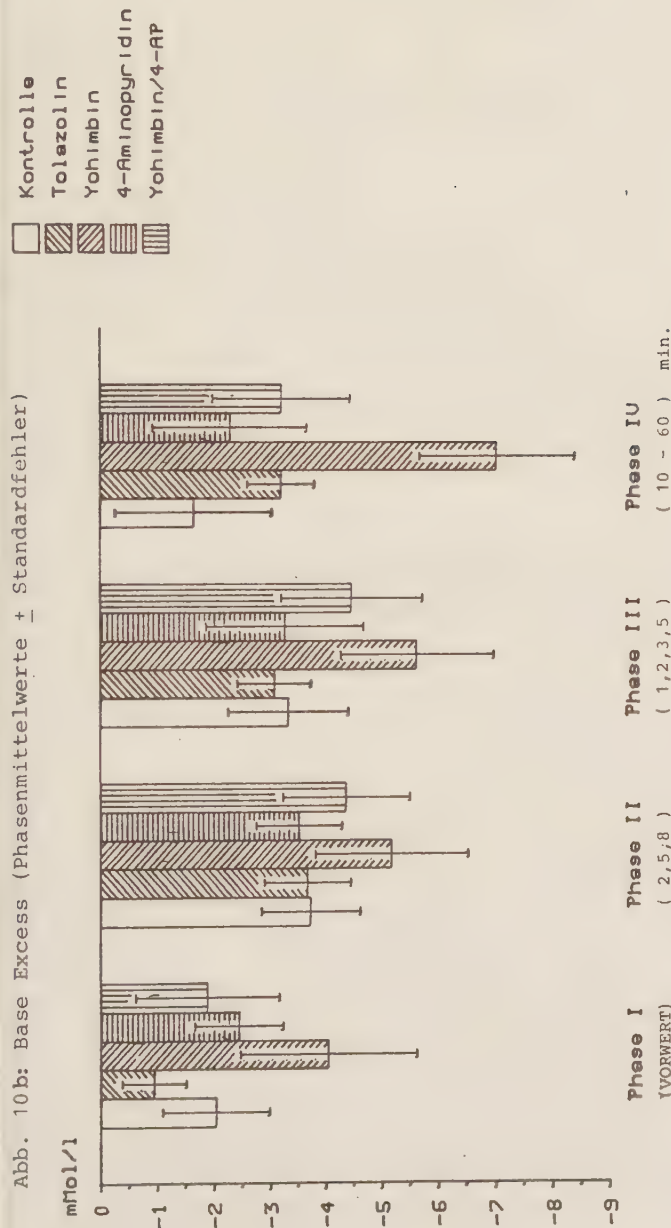
Tab. 12: Aktuelles Bikarbonat (mmol/l)

Gr.	PHASE I			PHASE II			PHASE III			PHASE IV		
	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.
1	21,1	2,4		21,5	2,3		21,4	2,6		21,9	3,4	
2	21,9	1,8		21,9	2,2		21,6	1,9		20,5	1,7	
3	19,4	3,9		20,0	3,2	III, IV	19,0	3,2	IV	16,8	3,2	
4	20,9	1,9		21,6	1,8		21,7	2,8		21,4	3,1	
5	21,6	3,6	III	21,1	3,0		20,3	3,3		20,2	3,2	

Abb. 10a:

Base Excess



Tab. 13: Base Excess - Phasenmittelwerte (mH₂O/l)

Gr.	PHASE I			PHASE II			PHASE III			PHASE IV		
	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.	$\bar{x}$	SD	Sign.
1	-2,0	2,7	II,III	-3,7	2,5	IV	-3,3	3,1	IV	-1,7	3,9	3
2	-0,9	1,5	II	-3,7	2,2		-3,1	1,9		-3,2	1,7	3
3	-4,1	4,5		-5,2	3,9		-5,6	3,8		-7,0	3,8	1,2,4
4	-2,5	2,2		-3,5	2,2		-3,3	4,0	IV	-2,3	3,9	3
5	-1,9	3,6	II,III	-4,4	3,2		-4,5	3,6	IV	-3,2	3,5	

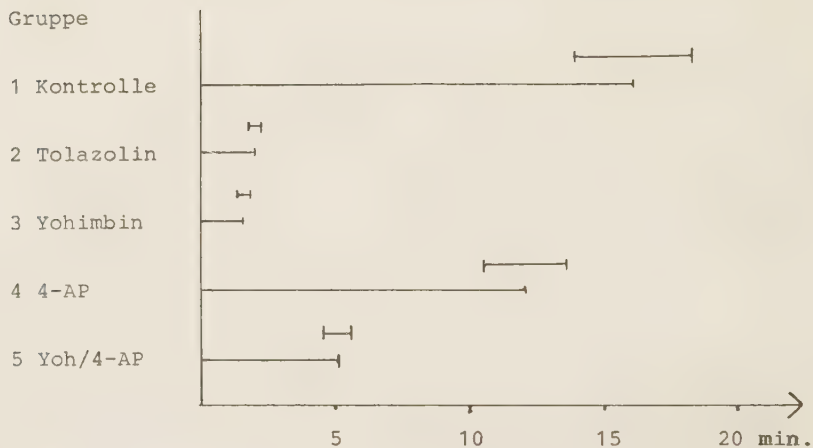
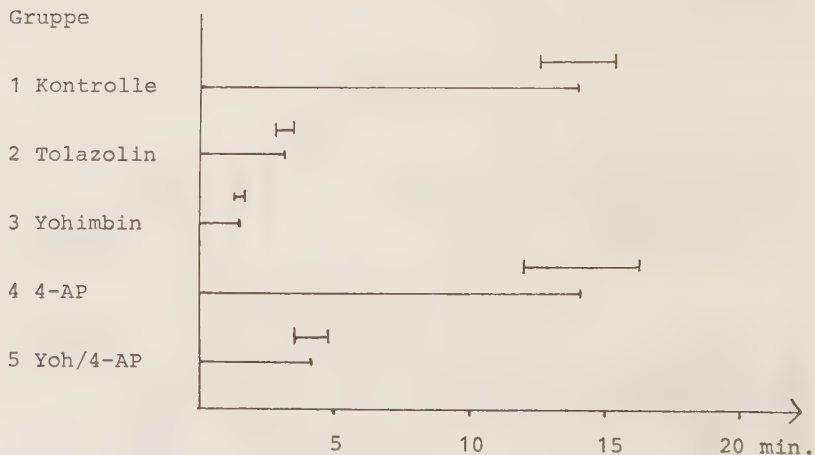
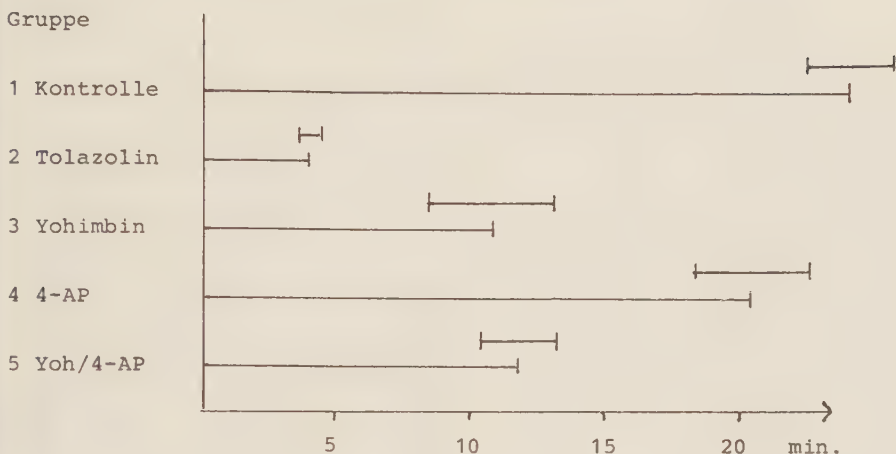
Abb. 11 a : Aufwachen (min. nach Antagonisierung $\pm$ SE)Abb. 11 b : Rückkehr des Zwischenzehenreflexes an der Hintergliedmaße (min. nach Antagonisierung $\pm$ SE)

Abb. 11 c : Rückkehr des Stellreflexes
(min. nach Antagonisierung $\pm$ SE)



Tab. 14 a : Aufwachen (min. nach Antagonisierung)

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
$\bar{x}$	16	2	2	12	5
SD	12,1	0,8	1,4	8,6	2,6
Sign.	2,3,5	1,4,5	1,4,5	2,3,5	1,2,3,4

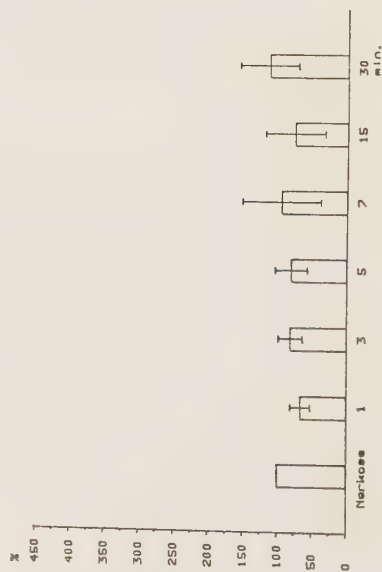
Tab. 14 b : Rückkehr Zwischenzehenreflex hinten (min. nach Antagonisierung)

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
$\bar{x}$	14	3	1,5	14	4
SD	8	1,6	0,8	6,4	3,7
Sign.	2,3,5	1,3,4	1,2,4	2,3,5	1,4

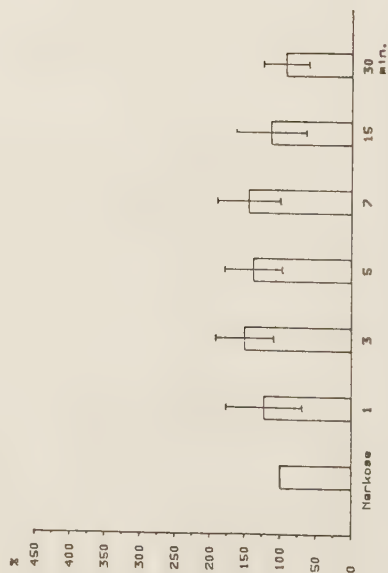
Tab. 14 c : Rückkehr Stellreflex (min. nach Antagonisierung)

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
$\bar{x}$	24	4	11	20	12
SD	10,0	1,6	12,6	12,0	8,7
Sign.	2,5	1,4		2	1

Gruppe 1: Kontrolle



Gruppe 2: Tolazolin

Abb. 12 : Plasmahistaminspiegel
(in Prozent des Vorwertes)

(Als Vorwert wird in dieser Versuchsreihe der Plasmahistaminspiegel zwei Minuten vor Gabe der Antagonisten bezeichnet.)

Gruppe 3: Yohimbin

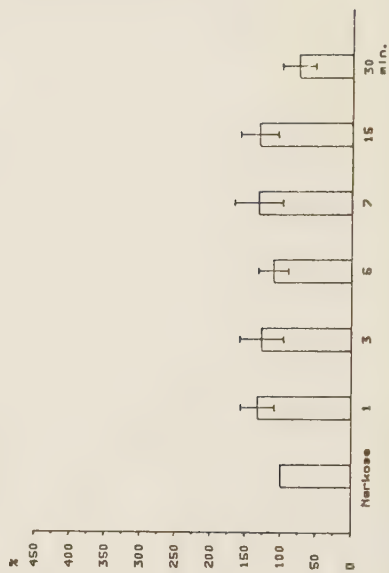
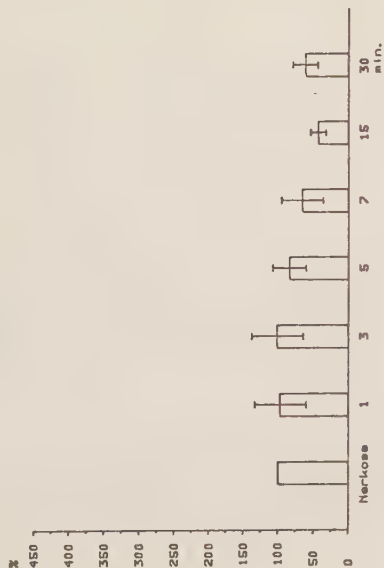
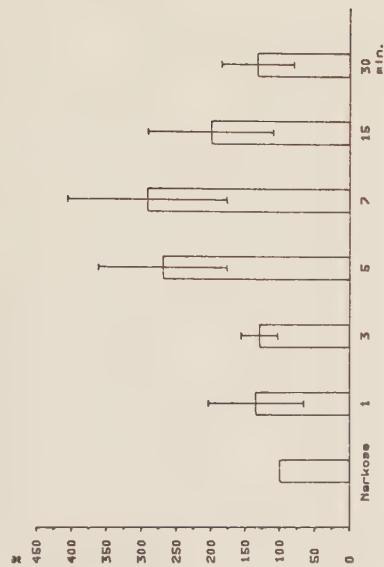


Abb. 12 : Plasmahistaminspiegel

Gruppe 4: 4-Aminopyridin



Gruppe 5: Yohimbin/4-AP



Tab. 15 : Plasmahistaminspiegel (in Prozent des Vorwertes)

	Kontrolle			Tolazolin			Yohimbin			4-Aminopyridin			Yohimbin/4-AP		
min.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
1	7	66,4	34,7	7	122,8	142,9	7	132,6	62,6	7	97,0	90,1	6	134,9	169,4
3	6	81,1	42,5	7	150,4	109,4	7	126,9	82,2	6	101,4	90,1	6	129,6	65,4
5	6	80,0	56,4	7	137,9	108,6	7	110,2	55,7	6	83,9	57,8	6	269,1	226,3
7	6	94,8	138,9	7	144,8	119,1	7	131,7	90,6	6	65,6	72,1	6	291,3	278,7
15	4	75,9	86,0	6	113,3	121,8	7	140,0	70,6	6	43,2	26,7	6	199,9	221,1
30	5	113,9	94,8	6	92,3	79,1	5	75,7	52,7	5	61,7	39,9	5	132,5	117,4

3.3.1. Gruppe 1 (Kontrolle)

3.3.1.1. Kreislaufparameter

Die Herzfrequenz (Tab. 4 und Abb. 1, S. 37/38) geht in den ersten 10 Minuten nach Injektion von Ketamin/Xylazin von 207 min⁻¹ auf 191 min⁻¹ zurück, fällt in den folgenden 5 Minuten weiter ab, und ist in Phase III und IV mit 186 und 190 gegenüber dem Wachwert signifikant erniedrigt.

Der systolische arterielle Blutdruck (Tab. 5 und Abb. 2, S. 39/40) fällt nach Xylazin/Ketamin von 89 mm Hg auf 69, 65, und 67 mm Hg, er ist über den gesamten Untersuchungszeitraum (70 Minuten) gegenüber dem Vorwert signifikant erniedrigt. Entsprechende Veränderungen zeigen der mittlere (Vorwert 77, 2.-8. Minute 54, 10.-15. Minute 54, und 20.-70. Minute nach Ketamin/Xylazin 57 mm Hg) und diastolische arterielle Blutdruck (69, 48, 48 und 50 mm Hg) mit einer signifikanten Erniedrigung über 70 Minuten (Tab. 6+7, Abb. 3+4, S. 41-44).

3.3.1.2. Atmung und Säure-Basen-Haushalt

Die Atemfrequenz (Tab. 8 und Abb. 5, S. 45/46) fällt nach Ketamin/Xylazin von 150 min⁻¹ in den ersten 10 Minuten auf 74, und dann weiter auf 73 und 68 min⁻¹, sie ist während der gesamten 70 Minuten signifikant niedriger als der Vorwert.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (Tab. 9 und Abb. 6, S. 47/48) ist im Vergleich zum Vorwert (86 mm Hg) während der ersten 15 Minuten signifikant erniedrigt (Phase II: 44, Phase III: 55), der Mittelwert der Phase IV (80 mm Hg) liegt trotz des signifikanten Anstiegs gegenüber Phase II und III noch etwas unter dem Vorwert.

Der arterielle CO₂-Partialdruck (Tab. 10 und Abb. 7, S. 49/50) steigt zunächst signifikant von 32,2 mm Hg auf 41,2 mm Hg, ist bis zur 15. Minute nach Ketamin/Xylazin noch signifikant höher (39,7 mm Hg), und liegt nach einem signifikanten Abfall gegenüber Phase II und III mit 34,2 mm Hg in der 20.-70. Minute noch leicht über dem Ausgangswert.

Der arterielle pH-Wert (Tab. 11 und Abb. 8, S. 51/52) ist mit 7,320 in den ersten 10 Minuten und 7,335 bis zur 15. Minute gegenüber dem Wachwert (7,419) signifikant erniedrigt, und erreicht durch einen signifikanten Anstieg in der Phase IV mit 7,410 fast wieder das Ausgangsniveau.

Das aktuelle Bikarbonat (Tab. 12 und Abb. 9, S. 53/54) zeigt einen leichten nichtsignifikanten Anstieg von 21,1 mMol/l auf 21,5, 21,4 und 21,9 mMol/l.

Der arterielle Basenüberschuß (Tab. 13 und Abb. 10, S. 55/56) fällt vom Vorwert (-2,1 mMol/l) auf -3,7 bis zur 10. Minute und -3,3 bis zur 15. Minute signifikant ab, und liegt nach einem signifikanten Anstieg in der 4. Phase mit -1,7 mMol/l etwas unter dem Ausgangswert.

3.3.1.3. Klinischer Verlauf (Tab. 14 und Abb. 11, S. 57/58)

Alle Tiere verlieren noch während der Injektion des Ketamin-Xylazin-Gemisches den Stellreflex, nach 2-5 Minuten ist der Zwischenzehenreflex an der Hintergliedmaße verschwunden, Lid- und Cornealreflex und der Zwischenzehenreflex an der Vordergliedmaße stark abgeschwächt oder nicht mehr auslösbar. Die chirurgische Toleranz im Halsbereich ist sehr gut, auf kräftiges Zwicken mit der chirurgischen Pinzette in die Ohrmuscheln kommt es vereinzelt noch zu leichtem Zucken oder Schreien, das oft mit einer Verzögerung von etwa 30 Sekunden auf den Reiz folgt. Lid- und Cornealreflex und Zwischenzehenreflex vorne treten in unterschiedlicher Reihenfolge zwischen der 8. und 15. Minute wieder auf. 5 - 25 Minuten (durchschnittlich 16 min.) nach der Applikation der Kochsalzlösung machen die Tiere wieder einen wacheren Eindruck, bis auf ein Tier, das bis zur 40. Minute zwar einen normalen Verlauf der Reflexauslösbarkeit, aber keine Reaktion auf andere Reize zeigt. Der Zwischenzehenreflex an der Hintergliedmaße ist um die 15. Minute nach NaCl allmählich wieder auslösbar. Der Stellreflex ist um die 25. Minute nach NaCl wieder vorhanden, d.h. die Tiere können sich in Brustlage aufrichten und den Kopf halten, während die Hintergliedmaßen meist noch nicht unter Kontrolle sind und seitlich wegrutschen oder nicht bewegt werden. Zunächst setzen sich die Kaninchen nur auf äußere Reize wie Zwicken und Klatschen hin auf, und nehmen dann wieder Seitenlage ein. Ausgeprägte Exzitationen werden nicht beobachtet, bei Einsetzen von Unruheerscheinungen nach dem Aufwachen werden die Kaninchen zum Schutz der Katheter wieder in die Testboxen gesetzt. Ab der 30. Minute nach NaCl sind einige, ab der 45. Minute alle Tiere wieder in der Lage, aufrecht zu sitzen, zeigen etwas Interesse an der Umgebung und bewegen sich langsam und etwas matt, aber annähernd normal.

3.3.1.4 Plasmahistaminspiegel (Tab. 15 und Abb. 12, S. 59/60)

Der Histamingehalt im Plasma schwankt im Verlauf der Anästhesie zwischen 66 - 95 % des 8 Minuten nach Xylazin/Ketamin gemessenen Wertes, und steigt zur 30. Minute nach NaCl wieder leicht an auf 114 %.

3.3.2. Gruppe 2 (Tolazolin)

3.3.2.1. Kreislaufparameter

Die Herzfrequenz (Tab. 4 und Abb. 1, S. 37/38) fällt nach Ketamin/Xylazin von einem Vorwert von 225 auf 183 Schläge/min in der Narkosephase ab und bleibt nach Injektion von Tolazolin mit 187/min den ersten 5 Minuten und 199/min in der letzten Phase gegenüber dem Vorwert signifikant erniedrigt. Ein signifikanter Unterschied zu den Phasenmittelwerten der Kontrollgruppe besteht nicht.

Der systolische Blutdruck (Tab. 5 und Abb. 2, S. 39/40) fällt in der Narkosephase von 89 mm Hg auf 67 signifikant ab, nach Tolazolingabe kommt es zu einem sofortigen signifikanten Anstieg auf 94 in der Antagonisierungsphase. In der Erholungsphase liegt der Blutdruck mit 85 mm Hg wieder signifikant niedriger als in der Antagonisierungsphase, aber noch signifikant höher als während der Narkosephase. In Phase III und IV besteht ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

Der diastolische (73, 49, 70 und 63 mm Hg) und mittlere Blutdruck (78, 55, 81 und 72 mm Hg) verhalten sich entsprechend bei gleicher Verteilung der Signifikanzen (Tab. 6+7 und Abb. 3+4, S. 41-44).

3.3.2.2. Atmung und Säure-Basen-Haushalt

Die Atemfrequenz (Tab. 8 und Abb. 5, S. 45/46) ist in Bezug zum Ausgangswert von 160 über den gesamten Untersuchungszeitraum signifikant erniedrigt (Narkosephase: 72, Antagonisierungsphase: 113, Erholungsphase: 91/min). Gegenüber der Narkosephase kommt es aber durch Tolazolin zu einem vorübergehenden signifikanten Anstieg der Atemfrequenz in der Antagonisierungsphase; In der Antagonisierungsphase liegt die Atemfrequenz nach Tolazolin signifikant höher als bei allen anderen Gruppen.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (Tab. 9 und Abb. 6, S. 47/48) fällt entsprechend den Werten der Kontrollgruppe von 85 mm Hg auf 48 mm Hg in der Narkosephase. In den ersten 5 Minuten nach Antagonisierung mit Tolazolin ist der PO_2 trotz signifikantem Anstieg auf 79 mm Hg gegenüber dem Vorwert noch signifikant niedriger, liegt aber dann mit 90,00 mm Hg in der Erholungsphase wieder im Bereich des Vorwertes. Damit liegt der PO_2 nach Antagonisierung mit Tolazolin signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (Tab. 10 und Abb. 7, S. 49/50) steigt durch die Anästhesie von 33,5 auf 43,4 mm Hg signifikant an und liegt trotz signifikanter Erniedrigung auf 38,9 mm Hg in der Antagonisierungsphase noch signifikant über dem Vorwert. In der Erholungsphase rückt der PCO_2 durch nochmaligen signifikanten Abfall auf 34,1 mm Hg wieder in den Bereich des Vorwertes. Es besteht somit kein deutlicher Unterschied zum Verlauf bei der Kontrollgruppe.

Der arterielle pH-Wert (Tab. 11 und Abb. 8, S. 51/52) fällt durch die Anästhesie von 7,423 auf 7,307, und steigt nach den ersten 10 Minuten ähnlich wie bei der Kontrollgruppe signifikant an auf 7,348 in der Antagonisierungsphase und 7,383 in der Erholungsphase.

Das aktuelle Bikarbonat (Tab. 12 und Abb. 9, S. 53/54) weist mit 21,9 (Vorwert), 21,9 (Narkosephase), 21,6 (Antagonisierungsphase) und 20,5 mMol/l (Erholungsphase) keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Phasen oder Gruppen auf.

Der arterielle Base Excess (Tab. 13 und Abb. 10, S. 55/56) fällt nach Ketamin/Xylazin von -0,9 auf -3,7 mMol/l signifikant ab, er beträgt in der Antagonisierungsphase -3,1 und in der Erholungsphase -3,2 mMol/l. Ein signifikanter Unterschied zu den anderen Gruppen besteht nicht.

3.3.2.3. Klinischer Verlauf (Tab. 14 und Abb. 11, S. 57/58)

Der Verlauf der Narkosephase entspricht dem bei der Kontrollgruppe. 10 Minuten nach Injektion des Ketamin/Xylazin-Gemisches erhalten die Tiere 5 mg/kg Tolazolin i.v. Bereits während der Injektion steigt die Atemfrequenz an, die Atmung erscheint tief und häufig angestrengt, teilweise sind schniefende Atemgeräusche zu hören. Gleichzeitig machen die Tiere einen wacheren Eindruck, kauen, blinzeln und bewegen den Kopf. Alle Reflexe sind deutlich auslösbar, der Zwischenzehenreflex an der Hintergliedmaße, kehrt bereits nach 3 Minuten zurück, signifikant schneller als in Gruppe 1,2 und 4. Die chirurgische Toleranz wird sofort aufgehoben.

Die Tiere wachen somit signifikant schneller auf als in Gruppe 1 (Kontrolle), 4 (4-AP) und 5 (Yohimbin/4-AP). Innerhalb 5 Minuten nach Injektion von Tolazolin ist bei sieben von acht Tieren der Stellreflex zurückgekehrt (signifikant schneller als in Gruppe 1 und 4), wobei die Hinterbeine teilweise noch nicht wieder unter Kontrolle sind.

Ein Kaninchen springt während der Injektion auf, erscheint vollkommen wach und bewegt sich koordiniert. Teilweise zeigen die Tiere einen erhöhten Muskeltonus. In Rückenlage bleiben fünf von 8 Kaninchen steif liegen, während sie sich aus der Seitenlage in Brustlage aufrichten können.

Bei vier der acht Tiere treten leichte Exzitationen fünf bis zehn Minuten nach Antagonisierung auf.

Der weitere Verlauf ist uneinheitlich, ein Teil der Kaninchen ist bereits innerhalb zehn Minuten nach Tolazolingabe wieder aufmerksam und bewegt sich annähernd normal, während andere Tiere bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes einen etwas matten Eindruck machen.

3.3.2.4. Plasmahistaminspiegel

(Tab. 15 und Abb. 12, S. 59/60)

Nach Tolazolin kommt es sofort zu einem leichten Anstieg auf 123 (1 Min. nach Tolazolin), 150 (3 min.), 138 (5 min.) und 145 (7 min.) Prozent des Vorwertes. Anschließend sinkt der Histaminspiegel wieder auf 113 (15 min.) und schließlich 92 (30 min.) Prozent des Vorwertes.

3.3.3. Gruppe 3 (Yohimbin)

3.3.3.1. Kreislaufparameter

Die Herzfrequenz (Tab. 4 und Abb. 1, S. 37/38) sinkt von 234 signifikant auf 200 Schläge/min. in der Narkosephase ab, steigt nach Antagonisierung mit Yohimbin in den ersten 5 Minuten auf 209, und ist in der Erholungsphase mit 227 Schlägen/min. wieder signifikant höher als in der Narkosephase. Während der Erholungsphase liegt die Herzfrequenz im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher.

Nach einem signifikanten Abfall von 97 mm Hg auf 66 mm Hg in der Narkosephase bleibt der systolische arterielle Blutdruck (Tab. 5 und Abb. 2, S. 39/40) in den ersten 5 Minuten nach Injektion von Yohimbin bei 66 mm Hg, und liegt nach einem signifikanten Anstieg auf 85,19 mm Hg in der Erholungsphase noch deutlich unter dem Ausgangswert.

Der diastolische (75, 47, 50 und 66 mm Hg) und mittlere Blutdruck (85,56,57 und 74 mm Hg) verhalten sich entsprechend (Tab. 6+7 und Abb. 3+4, S. 41-44).

3.3.3.2. Atmung und Säure-Basen-Haushalt

Die Atemfrequenz (Tab. 8 und Abb. 5, S. 45/46) fällt durch die Anästhesie von 135 signifikant ab auf 56. Nach Antagonisierung mit Yohimbin steigt sie signifikant an auf 73 in der Antagonisierungsphase und 87 in der Erholungsphase, bleibt aber signifikant niedriger als der Ausgangswert. Ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe besteht nicht.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (Tab. 9 und Abb. 6, S. 47/48) zeigt nach einem narkosebedingten signifikanten Abfall von 85 auf 48 mm Hg einen signifikanten Anstieg aufgrund der Antagonisierung mit 76 mm Hg in der Antagonisierungsphase und 97 mm Hg in der Erholungsphase. In der Antagonisierungsphase bewirkt Yohimbin einen signifikant größeren Anstieg als NaCl und 4-Aminopyridin, in der Erholungsphase liegen die Werte signifikant über denen von Gruppe 1,4 und 5.

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (Tab. 10 und Abb. 7, S. 49/50) steigt nach Ketamin/Xylazin von 31,8 auf 40,0 signifikant an, und zeigt nach Yohimbin eine signifikante Erniedrigung auf 35,3 in der Antagonisierungsphase und 30,4 in der Erholungsphase. Im Vergleich mit den anderen Gruppen liegen die Werte in der Antagonisierungsphase signifikant niedriger als bei Gruppe 1,2 und 4. In der Erholungsphase besteht noch ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe 1.

Der arterielle pH-Wert (Tab. 11 und Abb. 8, S. 51/52) fällt in der Narkose von 7,385 auf 7,305 signifikant ab, ist in den ersten 5 Minuten nach Yohimbingabe noch signifikant niedriger als der Vorwert, und liegt in der Erholungsphase mit 7,352 noch etwas unter dem Ausgangswert. Ein signifikanter Unterschied zu den anderen Gruppen besteht nicht.

Das aktuelle Bikarbonat (Tab. 12 und Abb. 9, S. 53/54) steigt nach Ketamin/Xylazin von 19,4 auf 20,0 mMol/l leicht an und fällt nach Yohimbin signifikant ab auf 19,0 in der Antagonisierungsphase und 16,8 in der Erholungsphase. In Phase 4 liegt der Wert signifikant niedriger als in Gruppe 2,4 und 5.

Der arterielle Base Excess (Tab. 13 und Abb. 10, S. 55/56) fällt in Narkose von -4,1 auf -5,2 mMol/l, und nach Antagonisierung weiter auf -5,6 und -7,1 mMol/l. In der Erholungsphase ist er signifikant niedriger als bei Gruppe 1,2 und 4.

3.3.3.3. Klinischer Verlauf

(Tab. 14 und Abb. 11, S. 57/58)

Nach Injektion von Yohimbin kommt es sofort (2 min. nach Antagonisierung, signifikant schneller als in Gruppe 1,4 und 5) zu Zucken, Mümmeln und Blinzeln als ersten Anzeichen des Aufwachens. Die Atmung vertieft sich und erscheint teilweise etwas angestrengt. Nach zwei bis drei Minuten heben die Tiere den Kopf. Der Stellreflex tritt durchschnittlich 11 Minuten nach Antagonisierung wieder auf. Teilweise werden leichte Exzitationen (Zittern, Unruhe) beobachtet. Die Peristaltik des Magen-Darm-Traktes ist deutlich gesteigert, die Tiere setzen meist fünf bis zwanzig Minuten nach Antagonisierung Kot und Harn ab. Der Muskeltonus ist bei den meisten Tieren leicht erhöht. Die Kaninchen wirken erschöpft, fallen meist wieder in Seitenlage zurück oder stützen das Kinn auf der Unterlage auf. Alle Tiere machen bis zum Ende der Untersuchung einen matten, abwesenden und desorientierten Eindruck mit kurzen Phasen der Unruhe. Es kommt also im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikant Verkürzung der Aufwachzeit, aber auch zu einer stark verlängerten Erholungszeit und deutlichen Nebenwirkungen.

Bei zwei Tieren fällt nach Euthanasie mit Narcoren R ein mehrere Minuten nach dem Herzstillstand anhaltendes starkes feinschlägiges Muskelzittern, und bei einem Tier eine deutlich verzögerte Öffnung der Pupille auf.

3.3.3.4. Plasmahistaminspiegel

(Tab. 15 und Abb. 12, S. 59/60)

Nach Injektion von Yohimbin kommt es zu einem etwas geringeren Anstieg als nach Tolazolin. Die Werte betragen 133 (1 min. nach Yohimbin), 127 (3 min.), 110 (5 min.), 132 (7 min.), 131 (15 min) und 76 (30 min.) Prozent des Narkosevorwertes.

3.3.4. Gruppe 4 (4-Aminopyridin)

3.3.4.1. Herz und Kreislaufparameter

Die Herzfrequenz (Tab. 4 und Abb. 1, S. 37/38) sinkt narkosebedingt von 229 signifikant ab auf 185 in der Narkosephase und 178 in der Antagonisierungsphase. Erst in der Erholungsphase kommt es nach 4-

Aminopyridin zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz auf 211,31. Während der Antagonisierungsphase ist die Herzfrequenz nach 4-Aminopyridin signifikant niedriger als nach Yohimbin/4-Aminopyridin, und deutlich niedriger als nach Yohimbin.

Der systolische arterielle Blutdruck (Tab. 5 und Abb. 2, S. 39/40) fällt nach Ketamin/Xylazin von 90 auf 67, liegt in den ersten fünf Minuten nach 4-Aminopyridin bei 65 und steigt in der Erholungsphase signifikant an auf 77 mm Hg. Er ist über den gesamten Untersuchungszeitraum gegenüber dem Vorwert signifikant erniedrigt. Im Vergleich zu den anderen Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied nur in der Antagonisierungsphase gegenüber dem starken Anstieg nach Yohimbin/4-Aminopyridin und Tolazolin.

Der diastolische (74, 48, 46 und 60 mm Hg) und mittlere Blutdruck (80, 55, 53 und 66 mm Hg) verhalten sich entsprechend dem systolischen Blutdruck (Tab. 6+7 und Abb. 3+4, S. 41-44).

3.3.4.2. Atmung und Säure-Basen-Haushalt

Die Atemfrequenz (Tab. 8 und Abb. 5, S. 45/46) wird durch die Anästhesie von 119 auf 51 signifikant gesenkt, nach 4-Aminopyridin liegt sie mit 58 in der Antagonisierungsphase und 80 in der Erholungsphase ebenfalls noch signifikant unter dem Ausgangswert. Ein signifikanter Unterschied besteht in der Antagonisierungsphase zu den Gruppen 2 und 5, bei denen die Atemfrequenz deutlich ansteigt.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (Tab. 9 und Abb. 6, S. 47/48) sinkt in Narkose von 84 auf 43, steigt in der Antagonisierungsphase auf 55 und in der Erholungsphase auf 82. Der Verlauf entspricht fast genau dem der Kontrollgruppe.

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (Tab. 10 und Abb. 7, S. 49/50) steigt nach Ketamin/Xylazin von 32,8 auf 41,8 signifikant an, ist in der Antagonisierungsphase mit 40,3 noch signifikant erhöht und sinkt dann in der Erholungsphase signifikant ab auf 33,9. Auch hier besteht fast kein Unterschied zur Kontrollgruppe.

Der arterielle pH-Wert (Tab. 11 und Abb. 8, S. 51/52) steigt, ebenfalls vergleichbar mit dem Verlauf bei der Kontrollgruppe, nach signifikantem Abfall von 7,406 auf 7,328 in der Narkosephase und 7,334 in der Antagonisierungsphase erst während der Erholungsphase wieder signifikant an auf 7,398.

Das aktuelle Bikarbonat (Tab. 12 und Abb. 9, S. 53/54) zeigt mit 20,9 als Vorwert, 21,6 in der Narkosephase, 21,7 in den ersten fünf Minuten nach 4-Aminopyridin und 21,4 in der Erholungsphase weder signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Phasen noch Abweichungen von den Kontrollwerten.

Das Gleiche gilt auch für den arteriellen Base Excess (Tab. 13 und Abb. 10, S. 55/56) mit -2,45 , -3,53 , -3,28 und -2,30 mMol/l.

3.3.4.3. Klinischer Verlauf

(Tab. 14 und Abb. 11, S. 57/58)

Das Ende der Anästhesie ist in dieser Gruppe schwierig festzulegen, da einige Tiere zwei bis fünf Minuten nach Injektion von 4-Aminopyridin Anzeichen des Aufwachens zeigen (Kauen, Mümmeln, Nystagmus, Rückkehr der Reflexe, heftige Reaktion auf Zwicken), ansonsten aber einen völlig abwesenden Eindruck machen (keine Reaktion auf lautes Klatschen und Bewegungen). Bei sechs der acht Tiere fällt auf, daß sie auf Zwicken in den Zwischenzehnbereich der Hintergliedmaße zwischen der 5. und 15. Minute nach Injektion von 4-Aminopyridin das Bein völlig ruhig liegen lassen, aber lebhaft den Kopf heben. Fünf Tiere zeigen anhaltende heftige Kaubewegungen. Die Zeit bis zum Aufwachen (12 min. nach Antagonisierung) und zur Rückkehr des Stellreflexes (20 min. nach Antagonisierung) ist gegenüber der Kontrollgruppe nur leicht verkürzt. Wie auch in den anderen Gruppen kommt es zeitweise zu geringgradiger Katalepsie und zu leichten Exzitationen.

3.3.4.4. Plasmahistaminspiegel

(Tab. 15 und Abb. 12, S. 59/60)

Nach 4-Aminopyridin sinkt der Histaminspiegel auf 97 (1 min.), 101 (3 min.), 84 (5 min.), 66 (7 min.), 43 (15 min.) und 62 (30 min.) Prozent des Vorwertes.

3.3.5. Gruppe 5 (Yohimbin/4-Aminopyridin)

3.3.5.1. Herz und Kreislaufparameter

Die Herzfrequenz (Tab. 4 und Abb. 1, S. 37/38) sinkt von 206 auf 176 in der Narkosephase signifikant ab, nach Antagonisierung steigt sie signifikant an auf 211, und liegt in der Erholungsphase mit 208 wieder im Bereich des Wachwertes. In der Antagonisierungsphase liegt die Herzfrequenz nach Yohimbin/4-Aminopyridin signifikant höher als nach NaCl, Tolazolin und 4-Aminopyridin.

Der systolische arterielle Blutdruck (Tab. 5 und Abb. 2, S. 39/40) sinkt nach Ketamin/Xylazin von 88 signifikant ab auf 68 mm Hg. Nach Antagonisierung steigt er auf 83 mm Hg und liegt in der Erholungsphase mit 87 wieder signifikant über dem Narkosewert. Während der Antagonisierungsphase liegt der systolische Blutdruck nach Yohimbin/4-Aminopyridin signifikant höher als nach NaCl, Yohimbin und 4-Aminopyridin. In der Erholungsphase besteht nur noch ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe.

Der diastolische (69, 46, 69 und 70 mm Hg) und mittlere Blutdruck (79, 42, 62 und 84 mm Hg) steigen bereits in der Antagonisierungsphase signifikant an (Tab 6+7, Abb 3+4, S. 41-44).

3.3.5.2. Atmung und Säure-Basen-Haushalt

Die Atemfrequenz (Tab. 8 und Abb. 5, S. 45/46) ist in der Narkosephase und auch noch in der Antagonisierungsphase mit 67 bzw. 82 gegenüber dem Vorwert von 137 signifikant erniedrigt, und steigt in der Erholungsphase auf 107 an. Während der Antagonisierungsphase ist die Atemfrequenz signifikant höher als nach 4-Aminopyridin, aber signifikant niedriger als nach Tolazolin. In der Erholungsphase ist sie höher als bei den übrigen vier Gruppen, ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (Tab. 9 und Abb. 6, S. 47/48) fällt nach Ketamin/Xylazin von 79,13 signifikant ab auf 42 mm Hg in der Narkosephase, und steigt nach Antagonisierung wieder signifikant an auf 62 in der Antagonisierungsphase und 84 mm Hg in der Erholungsphase. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich mit den anderen Gruppen besteht nur in der Erholungsphase zu Gruppe 3 (Yohimbin).

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (Tab. 10 und Abb. 7, S. 49/50) zeigt über den gesamten Untersuchungszeitraum eine signifikante Erhöhung gegenüber dem Vorwert von 35,0 mm Hg. Im Vergleich zur Narkosephase (42,4) liegen die Werte der Antagonisierungsphase (37,7) und Erholungsphase (32,0) jedoch signifikant höher. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen besteht nicht.

Der arterielle pH-Wert (Tab. 11 und Abb. 8, S. 51/52) sinkt zunächst von 7,404 signifikant ab auf 7,298 in der Narkosephase. In der Antagonisierungsphase liegt er mit 7,333 signifikant höher als in der Narkosephase, aber noch signifikant niedriger als der Vorwert. In der Erholungsphase steigt er weiter signifikant an auf 7,404. Der Verlauf entspricht damit dem bei der Kontrollgruppe.

Das aktuelle Bikarbonat (Tab. 12 und Abb. 9, S. 53/54) sinkt nach Ketamin/Xylazin von 21,6 auf 21,1 in der Narkosephase, 20,3 in der Antagonisierungsphase (signifikant niedriger als der Vorwert), und 20,2 mMol/l in der Erholungsphase.

Der arterielle Base Excess (Tab. 13 und Abb. 10, S. 55/56) sinkt narkosebedingt von -1,9 signifikant ab auf -4,4 in der Narkosephase und -4,5 in der Antagonisierungsphase, und steigt dann wieder signifikant an auf -3,22 mMol/l. Im Vergleich mit den übrigen Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

3.3.5.3 Klinischer Verlauf (Tab. 14, Abb. 11, S. 57/58)

Nach Injektion der Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin sind innerhalb fünf Minuten alle Reflexe wieder auslösbar, mit Ausnahme des Zwischenzehenreflexes an der Hintergliedmaße, der bei zwei Tieren erst zehn Minuten nach Antagonisierung zurückkehrt, und des Stellreflexes. Die Atmung erscheint vertieft, die Tiere kauen, mümmeln und beginnen sich zu bewegen. Nach durchschnittlich 5 Minuten machen sie einen wachen Eindruck. Durchschnittlich 12 Minuten nach Antagonisierung ist der Stellreflex wieder vorhanden, die Hinterbeine sind dabei noch nicht unter Kontrolle, und die Tiere legen sich teilweise wieder auf die Seite. 60 Minuten nach Antagonisierung bewegen sich die Tiere etwas langsam, aber koordiniert.

Bei 2 Tieren wird eine deutliche Katalepsie beobachtet, die übrigen weisen zeitweise einen leicht erhöhten Muskeltonus auf.

Auch in dieser Gruppe werden bei einem Teil der Tiere Exzitationserscheinungen wie starke Unruhe und Zittern, sowie eine angestrengte Atmung mit schniefenden Geräuschen beobachtet.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe und Gruppe 4 (4-AP) wachen die Tiere nach Yohimbin/4-Aminopyridin signifikant schneller auf. Der Stellreflex kehrt signifikant schneller zurück als bei der Kontrollgruppe. Gegenüber Gruppe 2 (Tolazolin) und Gruppe 3 (Yohimbin) dauert das Aufwachen signifikant länger. Im Vergleich mit Gruppe 3 (Yohimbin) machen die Kaninchen jedoch bei ähnlichem Verlauf der Antagonisierung einen frischeren Eindruck.

3.3.5.4. Plasmahistaminspiegel

(Tab. 15 und Abb. 12, S. 59/60)

Nach Injektion der Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin steigt der Histaminspiegel deutlich an auf 135 (1 min.), 130 (3 min.), 269 (5 min.), 291 (7 min.), und fällt dann auf 200 (7 min.) und 132 Prozent des Vorwertes.

4. Diskussion

4.1. Kontrollgruppe

In Übereinstimmung mit den Veröffentlichungen von Cornet und Hara-bacz führt die Kombination Ketamin/Xylazin beim Kaninchen zu einer zufriedenstellenden Anästhesie (22,59). Die wichtigsten Veränderungen der gemessenen Parameter sind eine ausgeprägte, über den gesamten Untersuchungszeitraum 9anhaltende Bradykardie, Hypotonie und Atem-depression mit entsprechenden Veränderungen der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes.

Der Verlauf der Herz-Kreislaufparameter stimmt mit den Ergebnissen von Cornet überein, die bei gleicher Dosierung von Ketamin/Xylazin ebenfalls eine signifikante Erniedrigung von Herzfrequenz und Blutdruck über eine Stunde feststellt (22). Im Gegensatz zur kreislaufstimulierenden Wirkung des Ketamin bei anderen Tierarten und beim Menschen haben beim Kaninchen sowohl Ketamin als auch Xylazin eine blutdrucksenkende Wirkung (59,150).

Der hemmende Einfluß auf die Atemtätigkeit kann ebenfalls bestätigt werden, die Narkose bewirkt eine ausgeprägte Hypoxie und Hyperkapnie.

Bezüglich des Säurebasenhaushaltes fallen einige Abweichungen von den Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen auf. Der pH-Wert sinkt signifikant ab, steigt aber in der Erholungsphase (15 - 70 min nach Ketamin/Xylazin bzw. 5 - 60 min nach NaCl) wieder in den Bereich des Vorwertes an. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Cornet, die eine respiratorische Acidose mit kompensatorischen Anstieg von HCO_3^- und BE feststellt, bleibt in der vorliegenden Untersuchung das aktuelle Bikarbonat trotz der Azidose nahezu unverändert(22).

Trotz gleicher Dosierung von Ketamin/Xylazin bestehen teilweise Unterschiede zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung und den Werten von Cornet, insbesondere bezüglich der hier höheren und sehr unterschiedlichen Vorwerte bei der Atemfrequenz und Herzfrequenz und des etwas abweichenden Verlaufs bei pH, Base Excess und Bikarbonat.

Diese Abweichungen dürften auf den unterschiedlichen Versuchsablauf zurückzuführen sein (22). Obwohl sich die Tiere nach dem Kanülieren mindestens drei Stunden erholen und zu Versuchsbeginn normales Verhalten zeigen, scheinen die Nachwirkungen der Alfentanil/Etomidat-Anästhesie und des chirurgischen Eingriffes noch einen deutlichen Einfluß auf die gemessenen Parameter und die Reaktion auf eine zweite Anästhesie zu haben. Die Vorwerte von pH-Wert, HCO_3^- und PCO_2 sind im Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Normalwerten leicht erniedrigt, es besteht also eine leichte, teilweise kompensierte metabolische Acidose. Die erhöhte Atemfrequenz dürfte teils durch Aufregung, teils durch die metabolische Acidose bedingt sein. Eine längere Ruhepause bis zur Normalisierung der Vorwerte würde jedoch beim Kaninchen zu Irritationen durch den Carotiskatheter führen. Der vorliegende Versuchsplan stellt einen in anderen Untersuchungen bewährten Kompromiß dar (38,119).

4.2. Einfluß von Tolazolin, Yohimbin, 4-AP und Yohimbin/4-AP auf die untersuchten Parameter

4.2.1. Herz und Kreislaufsystem

Die Injektion von Tolazolin zehn Minuten nach Narkosebeginn hat fast keinen Einfluß auf die Bradykardie. Nach Ahlquist et al. zeigen Kaninchen nach Tolazolin eine leichte vorübergehende Bradykardie im Gegensatz zur positiv chronotropen und inotropen Wirkung des Tolazolin bei anderen Tierarten (4). Die narkosebedingte Hypotonie wird durch Tolazolin sofort aufgehoben, bereits nach zwei Minuten liegt der Blutdruck etwas über dem Vorwert. Dieser kräftige Blutdruckanstieg nach Tolazolingabe ist typisch für das Kaninchen. Bei anderen Tierarten und beim Menschen kommt es nach Tolazolin in der Regel zum Blutdruckabfall (4).

Da das Kaninchen auf Histaminliberierung ebenfalls abweichend von anderen Spezies mit peripherer Vasokonstriktion und Blutdruckanstieg reagiert, kann die Wirkung des Tolazolin mit seiner histaminliberierenden Wirkung in Zusammenhang gebracht werden (17). Beim Menschen kann die Wirkung von Tolazolin auf den Blutdruck durch H_2 -Blockade völlig aufgehoben werden (16).

Yohimbin führt zu einem deutlichen Anstieg der Herzfrequenz. In der Erholungsphase weist Gruppe 3 (Yohimbin) als einzige eine signifikante Erhöhung gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die Herzfrequenz liegt hier wieder im Bereich des Vorwertes, was sonst erst nach etwa drei Stunden der Fall ist (22, 59).

Die Antagonisierung der Hypotonie dauert dagegen wesentlich länger als nach Tolazolin. Der Phasenmittelwert bleibt für die ersten fünf Minuten nach Antagonisierung unverändert niedrig. In der Erholungsphase liegt er wie bei Gruppe 2 (Tolazolin) und 5 (Yohimbin/4-AP) im Bereich des Ausgangswertes und damit signifikant höher als bei der Kontrollgruppe.

Die Verabreichung von 4-Aminopyridin führt innerhalb der ersten fünf Minuten zu einer weiteren Senkung der Herzfrequenz. Etwa 10 Minuten nach Applikation steigen Herzfrequenz und Blutdruck leicht an, ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe besteht nur bei der Herzfrequenz. Auch Wesseling et al. berichten beim Kaninchen nach 4-AP nur über einen leichten Anstieg des Blutdruckes und über eine leicht bradykarde Wirkung (188). Beim Hund hat 4-Aminopyridin keinen Einfluß auf die Herz-Kreislauf-Wirkung des Xylazin (83).

Die stärkste Wirkung auf die Herzfrequenz hat die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin. Es kommt zunächst rasch zur Antagonisierung der Bradykardie und Hypotonie, etwa 10 Minuten nach Injektion von Yohimbin/4-AP sinken Herzfrequenz und Blutdruck aber nochmals ab. Obwohl 4-AP allein nur schwach wirksam ist, wirkt es dem nach Yohimbin beobachteten primären Blutdruckabfall entgegen und beschleunigt die Aufhebung der Hypotonie deutlich. Die Herz-Kreislauf-Veränderungen verlaufen synchron mit dem Anstieg des Histaminspiegels.

4.2.2. Atmungsparameter

Die Atemfrequenz sinkt in allen Gruppen nach Ketamin/Xylazin stark ab. Bei den Kontrolltieren bleibt sie bis zum Versuchsende signifikant erniedrigt. Den stärksten Einfluß auf die narkosebedingte Bradypnoe besitzt Tolazolin. Es führt sofort zu einer ausgeprägten Frequenzsteigerung, die Atmung erscheint wesentlich tiefer und häufig angestrengt. Yohimbin und die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin führen ebenfalls sofort zu einer deutlichen Vertiefung der Atmung, und zu einem allmählichen Anstieg der Frequenz. Die Kombination Yohimbin/4-AP bewirkt eine stärkere und länger anhaltende Verbesserung der Atemtätigkeit als Yohimbin allein.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck reagiert etwas abweichend von den nach der beobachteten Atemtätigkeit zu erwartenden Werten. Während die Atemfrequenz und -tiefe durch Tolazolin und die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin scheinbar am stärksten gesteigert wird, zeigt Yohimbin allein den größten Einfluß auf den PaO_2 . Tolazolin und Yohimbin führen im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikanten Ver-

besserung der PaO_2 -Werte und führen rasch aus der narkosebedingten Hypoxämie. Die Wirkung von Yohimbin ist deutlich stärker als die von Tolazolin. Die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin hat trotz der beobachteten Vertiefung der Atmung und Frequenzerhöhung signifikant geringere Wirkung auf den PaO_2 als Yohimbin allein, ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe besteht nicht. Als Ursache für dieses Phänomen kommt eine Bronchokonstriktion als Folge der starken Histaminfreisetzung nach Yohimbin/4-AP in Frage, was durch Untersuchungen mit Histaminantagonisten abgeklärt werden könnte.

Die Beurteilung des Kohlendioxidpartialdruckes wird durch die großen Abweichungen zwischen den Gruppen bereits in der Narkosephase erschwert. Auch hier führt jedoch Yohimbin zu einer signifikant rascheren Normalisierung als in Gruppe 1,2 und 4. Yohimbin/4-Aminopyridin bewirkt eine deutliche, Tolazolin eine geringere Verbesserung, und 4-Aminopyridin allein hat keinen Einfluß auf den PCO_2 .

4.2.3. Klinische Beobachtungen

Tolazolin führt sofort zum Aufwachen, Stellreflex und Zwischenzehenreflex kehren signifikant schneller zurück als in der Kontrollgruppe. Obwohl von der Pharmakologie des Tolazolin her nur eine Antagonisierung der Xylazinwirkung, aber kein Einfluß auf die Ketaminwirkung zu erwarten ist, kommt es klinisch bei einem Teil der Tiere zu einer völligen Antagonisierung der Anästhesie. Die wie auch bei den anderen Gruppen vorübergehend beobachtete Katalepsie äußert sich nur in einer leichten Erhöhung des Muskeltonus und mangelnder Kontrolle über die Hintergliedmaßen und scheint das Allgemeinbefinden der Tiere nicht zu beeinträchtigen. Sie dürfte dadurch zustandekommen, daß durch Wegfall der muskelrelaxierenden Wirkung des Xylazin die Wirkung des Ketamin in den Vordergrund tritt. Die Nebenwirkungen - leichte Exzitationen und angestrenzte Atmung bei einigen Tieren - sind wohl auf die relativ hohe Dosierung des Tolazolin zurückzuführen.

Auch nach Yohimbin kommt es sofort zu ersten Anzeichen des Aufwachens, der Stellreflex kehrt gegenüber der Kontrollgruppe signifikant schneller zurück. Im Vergleich zu Gruppe 2 (Tolazolin) und 5 (Yohimbin/4-AP) machen die Tiere nach Yohimbin aber einen deutlich matteren, desorientierten Eindruck, und der Stellreflex kehrt deutlich später zurück als nach Tolazolin.

Yohimbin soll nicht nur die Xylazinwirkung aufheben, es verkürzt bei der Katze auch die Ketamin-Monoanästhesie, ohne jedoch die Katalepsie zu beeinflussen (63). Es wäre also bei antagonistisierender Wirkung auf Ketamin und Xylazin eine deutlichere Reaktion zu erwarten. Die Antagonisierung der Narkose scheint durch die Nebenwirkungen der relativ hohen Yohimbindosis überlagert zu werden.

4-Aminopyridin hat wenig Wirkung auf die untersuchten Parameter. Die Tiere zeigen zwar nach Injektion Reaktionen, die üblicherweise das Aufwachen ankündigen, die Zeit bis zum Aufwachen und zur Wiederkehr des Stellreflexes ist jedoch nur leicht verkürzt. Die häufig beobachteten heftigen Kaubewegungen könnten den bei anderen Tierarten und dem Menschen beschriebenen kribbelnden Empfindungen im Gesichtsbereich entsprechen (1,98). Auffällig ist das nur in dieser Gruppe beobachtete Phänomen, daß die Kaninchen in der 5. bis 15. Minute nach Injektion von 4-Aminopyridin auf Zwickeln in die Zwischenzehenhaut der Hintergliedmaße lebhaft den Kopf heben, ohne jedoch das Bein zu bewegen.

Nach Injektion von Yohimbin/4-Aminopyridin verläuft die Aufwachphase signifikant schneller als in der Kontrollgruppe. Die Kombination zeigt jedoch eine deutlich langsamere klinische Wirkung als Tolazolin. Die in dieser Gruppe beobachteten Exzitationen erscheinen etwas stärker als nach Tolazolin. Im Vergleich mit den Einzelkomponenten fällt auf, daß Yohimbin allein deutlich schneller zum Aufwachen und gleich schnell zur Rückkehr des Stellreflexes führt als die Kombination. 4-Aminopyridin hat hier also keinen bzw. einen eher hemmenden Einfluß auf den zeitlichen Ablauf der Antagonisierung durch Yohimbin. Allerdings machen die Tiere nach Yohimbin/4-AP einen wesentlich muntereren Eindruck als nach Yohimbin.

Das klinische Bild läßt eine eventuelle Überlagerung des Aufwachvorganges durch die psychischen Nebenwirkungen des Yohimbin und die exzitationsfördernde Wirkung des 4-Aminopyridin vermuten.

Diese Ergebnisse weichen von den bei anderen Tierarten bekannten stark ab. Da Tolazolin nur ein Einfluß auf die Xylazinwirkung durch Interaktion am α_2 -Rezeptor zugesprochen wird, während für Yohimbin und 4-AP eine antagonistisierende Wirkung auf beide Anästhetika bekannt ist, wäre zu erwarten, daß die Kombination die beste Wirkung zeigt. Tolazolin führt aber

signifikant schneller zum Aufwachen als Yohimbin/4-AP. Die gute Wirkung des Tolazolin könnte zum Teil dadurch erklärt werden, daß die zentrale Depression und die Nebenwirkungen der Anästhesie in erster Linie auf das Xylazin zurückzuführen sind, und Ketamin allein in einer Dosierung von 15 mg/kg i.v. nach Aufhebung der Xylazinwirkung nur eine leichte Katalepsie ohne ausgeprägte Analgesie hervorruft (172).

Die Tatsache daß die Tiere nach Yohimbin signifikant schneller aufwachen, das Allgemeinbefinden nach Yohimbin/4-AP aber besser erscheint, stimmt mit den Ergebnissen der Untersuchung von Hafner an Wildwiederkäuern und Schafen überein (55).

4.2.4. Histamin

Frühere Untersuchungen über die Histaminbestimmung beim Kaninchen zeigen, daß sich bei dieser Tierart aufgrund der enormen Schwankungsbreite der Plasmahistaminspiegel nur der Histaminspiegel im Vollblut zum Nachweis einer Histaminausschüttung eignet (38,87). Die Bestimmung von Vollbluthistamin wird aber von vielen Autoren als nicht aussagekräftig bezeichnet, da sie nicht nur das freigesetzte Histamin, sondern teilweise auch das zellgebundene, inaktive Histamin erfaßt. In der vorliegenden Untersuchung wird deshalb eine bei anderen Tierarten bewährte Methode der Plasmahistaminbestimmung durchgeführt.

Da die Werte bereits vor Injektion der Antagonisten sehr unterschiedlich sind, werden sie in Prozent des Narkosevorwertes (8 Minuten nach Xylazin/Ketamin, 2 Minuten vor Injektion der Antagonisten) ausgedrückt. Die Ergebnisse weisen wie in vorhergehenden Untersuchungen über Plasmahistamin beim Kaninchen eine so starke Streuung auf, daß statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden können, ein Trend ist jedoch deutlich zu erkennen. In den Gruppen 1 (Kontrolle) und 4 (4-AP) fällt der Histaminspiegel während des Untersuchungszeitraumes unter den Narkosevorwert. Nach Yohimbin kommt es zu einem leichten, nach Tolazolin zu einem deutlichen Anstieg der Gruppenmittelwerte. Yohimbin/4-AP führt zu einer starken Erhöhung des Histaminspiegels in der 5. bis 15. Minute nach Injektion. Dieses Ergebnis stimmt gut mit der in dieser Gruppe beobachteten Anregung der Magen-Darm-Motorik überein. Die Kombination besitzt also, im Gegensatz zu den Einzelkomponenten, eine wesentlich stärkere histaminliberierende Wirkung als Tolazolin.

4.3. Schlussfolgerungen

Die deutlichste klinische Wirkung zeigt Tolazolin mit sofortiger Aufhebung der Anästhesie, Hypotonie und rascher Normalisierung der Hypoxie. Die Nebenwirkungen, leichte Exzitationen, erscheinen unbedenklich. Die histaminliberierende Wirkung ist geringer als die von Yohimbin/4-AP.

Beim Kaninchen kann deshalb Tolazolin als Mittel der Wahl zur Antagonisierung der Xylazin/Ketamin-Anästhesie bezeichnet werden. Zu den genannten Vorteilen kommt hinzu, daß Tolazolin im Gegensatz zu den anderen untersuchten Antagonisten als Priscor® bereits in geeigneter Form im Handel ist.

Für eine endgültige Beurteilung wäre es interessant, ob durch Titration eine Dosierung gefunden werden kann, bei der die unerwünschten Effekte der Anästhesie (Atemdepression, Hypoxämie, Hypotonie) aufgehoben werden, ohne die hier beobachteten Nebenwirkungen des Tolazolin (Exzitationen) hervorzurufen. Außerdem wäre es sinnvoll, eine Dosierung zu finden, bei der nach chirurgischen Eingriffen die Analgesie erhalten bleibt, wie dies für den Opioidantagonisten Naloxon beim Hund und für Yohimbin beim Rind beschrieben wird (52,167,168). Die hier verwendete Dosierung von 5 mg/kg Tolazolin i.v. führt zur sofortigen Aufhebung der Analgesie. Eine Dosierungsempfehlung zur Therapie akuter Narkosezwischenfälle ohne Aufhebung der Anästhesie steht ebenfalls noch aus.

Die Auswirkungen des Blutdruckanstieges nach operativen Eingriffen sind ebenfalls in Betracht zu ziehen. In Verbindung mit dem schnelleren Aufstehen und eventuellen Exzitationen ist eine verstärkte Blutungsneigung denkbar.

Bis zur Klärung dieser Aspekte kann die routinemäßige Antagonisierung der Allgemeinanästhesie durch Tolazolin beim Kaninchen nur nach kleineren, wenig schmerzhaften Eingriffen empfohlen werden. Die Dosierung sollte nach Wirkung erfolgen, um die Nebenwirkungen gering zu halten. Soll die Anästhesie nach schmerzhaften Eingriffen aufgehoben werden, so ist eine sorgfältige postoperative Überwachung notwendig, um die eventuell notwendige Schmerzbekämpfung und Ruhigstellung des Patienten zu gewährleisten.

Zur Therapie bedrohlicher Nebenwirkungen einer Xylazin/Ketamin-Anästhesie erscheint Tolazolin gut geeignet. Die Applikation sollte auch hier in Ermangelung einer exakten Dosierungsempfehlung relativ langsam nach Wirkung erfolgen.

5. Zusammenfassung

In einer Vergleichsstudie wird die Antagonisierung der Xylazin/Ketamin-Anästhesie beim Kaninchen durch die α_2 -Rezeptorantagonisten Tolazolin und Yohimbin, das Analeptikum 4-Aminopyridin und die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin untersucht.

An 40 Tieren werden der klinische Verlauf und das Verhalten der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Parameter und des Säure-Basen-Haushaltes dargestellt. 35 Tiere dienen der Blutgewinnung zu Plasmahistaminbestimmung.

Die Kombination Xylazin/Ketamin bewirkt eine zufriedenstellende Allgemeinanästhesie. Nebenwirkungen sind eine anhaltende Bradykardie, Blutdruckabfall und Atemdepression mit entsprechenden Veränderungen der Blutgaswerte und des Säure-Basen-Haushaltes. Zehn Minuten nach Injektion von Xylazin (1,8 mg/kg) und Ketamin (15 mg/kg) i.v. werden die Testsubstanzen appliziert, die Tiere der Kontrollgruppe erhalten physiologische Kochsalzlösung.

In der vorliegenden Untersuchung erweisen sich Tolazolin, Yohimbin und Yohimbin/4-Aminopyridin klinisch als wirksame Antagonisten der Ketamin/Xylazin-Anästhesie beim Kaninchen.

Yohimbin (0,25 mg/kg) verkürzt die Anästhesie und hebt die Hypoxämie und Bradykardie auf, verstärkt aber die narkosebedingte Azidose.

4-Aminopyridin (0,5 mg/kg) allein hat kaum Einfluß auf die untersuchten Parameter.

Die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin führt zur raschen Aufhebung der Anästhesie, Hypotonie und Bradykardie. Die nach alleiniger Gabe von Yohimbin beobachtete Azidose wird durch Zusatz von 4-Aminopyridin vermieden. Die Tiere wachen langsamer auf als nach Yohimbin allein, das Allgemeinbefinden erscheint aber besser. Ein Nachteil sind die häufig auftretenden Exzitationen. Der Plasmahistaminspiegel steigt in dieser Gruppe stark an.

Die deutlichste klinische Wirkung zeigt Tolazolin (5 mg/kg) mit sofortiger Aufhebung der Anästhesie, Hypotonie und rascher Normalisierung der Hypoxie. Die Nebenwirkungen, leichte Exzitationen, erscheinen unbedenklich. Die histaminliberierende Wirkung ist geringer als die von Yohimbin/4-AP.

Tolazolin wird zur Antagonisierung bedrohlicher Nebenwirkungen der Xylazin/Ketamin-Anästhesie empfohlen. Die Dosierung sollte langsam nach Wirkung erfolgen. Von der routinemäßigen Anwendung nach chirurgischen Eingriffen wird bis zu Vorliegen einer Dosis-Wirkungsstudie abgeraten.

6. Summary

Experimental studies on the antagonization of xylazine-ketamine anesthesia in the rabbit by tolazoline, yohimbine, 4-aminopyridine and the combination yohimbine/4-aminopyridine.

In a comparative study the antagonization of xylazine/ketamine-anesthesia in the rabbit by the α_2 -antagonists tolazoline and yohimbine, the central stimulant 4-aminopyridine and the combination yohimbine/4-aminopyridine is investigated.

40 animals are used for measuring duration of anesthesia, heart rate, blood pressure, respiratory rate, blood gases and acid-base status, and 35 animals for determination of plasma histamine.

The anesthetic combination produces satisfactory general anesthesia with sustained bradycardia, hypotension and respiratory depression and corresponding changes in blood gases and acid-base-status.

The antagonists are injected i.v. ten minutes after xylazine (1,8 mg/kg) and ketamine (15 mg/kg). Control animals receive normal saline.

Yohimbine (0,25 mg/kg) shortens anesthesia and antagonizes hypoxemia and bradycardia, but increases the acidosis caused by anesthesia.

4-Aminopyridine (0,5 mg/kg) has little effect on the examined parameters. The combination yohimbine/4-aminopyridine rapidly antagonizes anesthesia, bradycardia and hypotension and does not cause further acid-base imbalance. Excitations are a common side effect. Plasma histamine levels show a marked increase after yohimbine/4-AP.

Tolazoline (5mg/kg) immediately antagonizes anesthesia, hypotension and hypoxemia. Mild excitations are seen in some animals. Plasma histamine levels are slightly increased.

Tolazoline is recommended for antagonizing serious side effects of xylazine/ketamine anesthesia in the rabbit. It should be given slowly to effect. Routine use should be postponed until an exact dosage recommendation can be given.

7. Verzeichnis der wichtigen Abkürzungen

A	Antagonisierung
Abb.	Abbildung
AP	Aminopyridin
BE	Base Excess
HCO_3^-	arterielles aktuelles Standardbikarbonat
i.v.	intravenös
K	Ketamin
LD 50	Dosis, bei welcher 50% der Individuen eines Kollektivs getötet werden
n	Anzahl untersuchter Individuen
Pentob.	Pentobarbital
PaO_2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO_2	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
Pa syst.	Systolischer arterieller Blutdruck
Pa diast.	Diastolischer arterieller Blutdruck
Pa mean	Mittlerer arterieller Blutdruck
pH	arterieller pH-Wert
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
Tab.	Tabelle
Tol	Tolazolin
x	Mittelwert
X	Xylazin
X/K	Xylazin/Ketamin

8. Bibliographie

- 1 Agoston S., T. van Weerden, P. Westra, A. Broekert:
Effects of 4-Aminopyridine in Eaton Lambert Syndrome.
Br. J. Anaesth. 50:383-385, (1978)
- 2 Agoston S., P.J. Salt, W. Erdmann:
Antagonism of ketamine-diazepam anaesthesia by
4-aminopyridine in human volunteers.
Br. J. Anaesth. 52:367-370, (1980)
- 3 Agoston S., E. Maestroni, E. Van Hezik, J.M. Ket,
M.C. Houwertjes, D.R.A. Uges:
Effective treatment of verapamil intoxication with
4-aminopyridine in the cat.
Clin. Invest. 73:1291-1296, (1984)
- 4 Ahlquist R.P., R.A. Huggins, R.A. Woodbury:
The pharmacology of benzyl-imidazoline (Priscoll).
Pharmacol. Exp. Ther. 89:271-288, (1947)
- 5 Amelang D., F. Grässer, J. Wittker, K. Bonath, M. Zöllner:
Alpha-adrenerge Xylazin-Antagonisation bei Hund und Katze.
Kongressband GV-SOLAS, Heidelberg (1986)
- 6 Antonaccio M.J., R.D. Robson, L. Kerwin:
Evidence for increased vagal tone and enhancement of baro-
receptor reflex activity after xylazine in anesthetized dogs.
Eur. J. Pharmacol. 23:311-315, (1973)
- 7 Aziz M.A., S.S. Carlyle:
Cardiovascular and respiratory effects of xylazine in sheep.
Zbl. Vet. Med. A. 25:173-180, (1978)
- 8 Baneux P.J.R., D. Garner, H.B. McIntyre, H.J. Holshuh:
Euthanasia of rabbits by intravenous administration of ketamine.
JAVMA 189:1038-1039, (1986)
- 9 Berthelsen S., A. Pettinger:
A functional basis for classification of α -adrenergic receptors.
Life Sci. 21:595-606, (1977)

- 10 Biessels P.T.M., M.C. Houwertjes, S. Agoston, A.S. Horn:
A comparison of the pharmacological actions of 4-Aminopyridine
and two of its derivatives in the monkey.
Anesthesiology 63:A320, (1985)
- 11 Bonath K., H. Hirche, S. Lange:
Einfluss der Ketamin-HCl/Halothan-Sauerstoffnarkose auf
Atmung, Blutgase und Säurebasenhaushalt des Kaninchens.
Berl. Münch. Tierärztl. W.schr. 93:462-468, (1980)
- 12 Bonath K.:
Blood gas analysis and determination of acid-base status in rabbits
as a basis for anaesthesia during experimental surgery.
Versuchstierk. 24:90-91, (1982)
- 13 Bowman W.C., R.J. Marshall, I.W. Rodger, A.O. Savage:
Actions of 4-aminopyridine on the cardiovascular system of
anesthetized cats and dogs.
Br. J. Anaesth. 53:555-564, (1981)
- 14 Bowman W.C.:
Aminopyridines: their pharmacological actions and potential
clinical uses.
Trends Pharmacol. Sci. 3:183-185, (1982)
- 15 Brodie B.B., L. Aronow, J. Axelrod:
The fate of benzazoline (Priscoline) in dog and man and a method
for its estimation in biological material.
Pharmacol. Exp. Ther. 106:200-207, (1952)
- 16 Bush A., C.M. Busst, W.B. Knight, E.A. Shinebourne:
Cardiovascular effects of tolazoline and ranitidine.
Arch. Dis. Childh. 62:241-246, (1987)
- 17 Carroll P.R., W.E. Glover, N. Latt:
Cardiovascular histamine receptors in the rabbit.
Exp. Biol. Med. Sci. 52:577-582, (1974)
- 18 Chang T., W.A. Dill, A.J. Glazko:
Metabolic disposition of 2-(o-chlorophenyl)-2-methyl-amino-
cyclohexanone CL 581 in laboratory animals and man.
Fed. Proc. 24:268-231, (1965)

- 19 Charney D.S., G.R. Heninger, D.E. Sternberg:
Assessment of α_2 -adrenergic autoreceptor function in humans:
Effects of oral yohimbine.
Life Sci. 30:2033-2041, (1982)
- 20 Charveron M., M. Morre, E. Carilla, A. Stenger:
Action des dérives de l'yohimbine sur les récepteurs α_1 - et
 α_2 -adrénergiques.
Les Colloques de l'I.N.R.A. 8:95-98, (1982)
- 21 Chen G.:
The pharmacology of ketamine.
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Band 40
"Ketamine", S 1-11, Springer Verlag, Berlin, (1969)
- 22 Cornet A.:
Vergleichsuntersuchungen der intravenösen Ketamin-Xylazin-
Narkose mit der intravenösen Pentobarbitalnarkose beim
Kaninchen.
Vet. Med. Diss., München, (1982)
- 23 Cronin M.F., N.H. Booth, R.C. Hatch, J. Brown:
Acepromazine-Xylazine combination in dogs:
Antagonism with 4- amino-pyridine and yohimbine.
Am. J. Vet. Res. 44:2037-2042, (1983)
- 24 Dahlin P.A., I.F. Hawkins, P.L. Doering:
The safety of tolazoline in renal angiography.
AJR 137:381-386, (1981)
- 25 Delbarre B., H. Schmitt:
Sedative effects of α -sympathomimetic drugs and their antagonism
by adrenergic and cholinergic blocking drugs.
Eur. J. Pharmacol. 13:356-363, (1971)
- 26 Dhasmana K.M., P.R. Saxena, O. Prakash H.T. van der Zee:
A Study on the influence of ketamine on systemic and regional
hemodynamics in conscious rabbits.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 269:323-34, (1984)

- 27 Dickerman, R.M., B.L. Gewertz, D.W. Foley, W.J. Fry:
 Selective intra-arterial tolazoline infusion in peripheral
 arterial trauma.
 Surgery 81:605-609, (1977)
- 28 Dillard R.G.:
 Fatal gastrointestinal hemorrhage in a neonate treated with
 tolazoline.
 Clin. Pediatr. 21:761-762, (1982)
- 29 Dillen L., M. Claeys, W.P. De Potter:
 Effects of the α_2 -antagonist idazoxan on monoaminergic
 parameters measured in the cerebrospinal fluid of
 rabbits.
 Eur. J. Pharmacol. 137:33-40, (1987)
- 30 Docherty JR; McGrath JC;
 A comparison of pre- and post-junctional potencies of several
 alpha-adrenoceptor agonists in the cardiovascular system and
 anococcygeus muscle in the rat.
 Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 312:107-116 (1980)
- 31 Docherty T.:
 Idazoxan: A novel xylazine antagonist.
 Vet. Rec 117:135, (1985)
- 32 Doxey J.C., A.C. Lane, A.G. Roach, N.K. Virdee:
 Comparison of alpha-adrenoceptor antagonist profiles of idazoxan
 (RX 781091), yohimbine, rauwolscine and corynanthine.
 Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 325:136-144 (1984)
- 33 Drew G.M., Gower A.J., Marriott A.S.:
 Alpha₂-adrenoceptors mediate clonidine-induced sedation
 in the rat.
 Br. J. Pharmac. 67:133-141, (1979)
- 34 Drummond W.H., G.A. Gregory, M.A. Heymann, R.A. Phibbs:
 The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and
 dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension.
 Pediatr. 98:603-611, (1981)

- 35 Durant N.N., C. Lee, R.L. Katz:
4-aminopyridine reversal of sympathetic ganglionic blockade in the anesthetized cat.
Anesthesiology 52:381-384, (1980)
- 36 Durant N.N., N. Nguyen, C. Lee, R.L. Katz:
A Comparison of 3,4-Diaminopyridine and 4-Aminopyridine in the anaesthetized cat.
Eur. J. Pharmacol. 84:215-219, (1982)
- 37 Erhardt W.:
Anästhesieverfahren beim Kaninchen.
Tierärztl. Prax. 12:391-402, (1984)
- 38 Erwig R.:
Zur Histamin-Rezeptoren-Blockade beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss. München, (1985)
- 39 Evenhuis J., S. Agoston, P.J. de Salt, A.R. de Lange, W. Wouthuyzen, W. Erdmann:
Pharmacokinetics of 4-aminopyridine in human volunteers.
Br. J. Anaesth. 53:567-570, (1981)
- 40 Exton J.H.:
Mechanisms involved in α -adrenergic phenomena.
Am. J. Physiol. 248 (Endocrinol. Metab. 11):E633-E647, (1985)
- 41 Finck A.D., S.H. Ngai:
Ketamine interacts with opiate receptors in vivo.
Anesthesiol. 55:A241, (1981)
- 42 Freire A.C.T., J.H. Leonhardt:
Further studies on the xylazine-yohimbine interaction.
Pharmacol. Res. Commun. 16:105-114, (1984)
- 43 Galvan M., P. Grafe, G. ten Bruggencate:
Presynaptic actions of 4-aminopyridine and gammaamino-butyric acid on rat sympathetic ganglia in vitro.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 314:141-147, (1980)
- 44 Garcia-Villar R., P.L. Toutain, M. Alvinerie, Y. Ruckebusch:
The pharmacokinetics of Xylazine-HCl: an interspecific study.
Vet. Pharmacol. Ther. 4:87-92, (1981)

- 45 Gershon J., W.L. Lang:
A psycho-pharmacological study of some indole alkaloids.
Arch int Pharmacodyn 135:31-56, (1962)
- 46 Goetzman B.W., J.M. Milstein:
Pulmonary vasodilator action of tolazoline.
Pediat. Res. 13:942-944, (1979)
- 47 Goetzman B.W., P.Sunshine, J.D. Johnson, R.P. Wennberg,
Hackel, D.F. Merten, A.L. Bartoletti, N.H. Silverman:
Neonatal hypoxia and pulmonary vasospasm:
Response to tolazoline.
Pediatr 89:617-621, (1976)
- 48 Goldberg M.R., D. Robertson:
Yohimbine: A pharmacological probe for study of the
 α_2 -adrenoceptor.
Pharmacol. Rev. 35:143-180, (1983)
- 49 Green C.J.:
Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthetic
management of small laboratory animals.
Lab. anim. 9:161-178, (1975)
- 50 Gregory G.A., G. Lister, M.A. Heymann:
The effects of Tolazoline on the distribution of cardiac output
in normoxemic and hypoxemic lambs.
Pediat. Res. 18:896-900, (1984)
- 51 Greiner C.:
Langzeitanästhesiemethoden bei der Ratte.
Vet. Med Diss. München, (1985)
- 52 Guard C.L., W.S. Schwark:
Influence of yohimbine on xylazine-induced depression of central
nervous, gastrointestinal and cardiovascular function in the calf.
Cornell Vet. 74:312-321; (1984)
- 53 Guerrero-Figueroa R., D.M. Gallant, R.F. Galatas, M.M. Rye:
Effects of yohimbine on CNS structures:
Neurophysiological and behavioral correlations.
Psychopharmacol. 25:133-145, (1972)

- 54 Gunn J.A.:
The action of yohimbine on the respiration.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 18:95-103, (1908)
- 55 Hafner S.:
Zur Antagonisierung der Xylazin/Ketamin-Anästhesie
("Hellabrunner Mischung") mit Tolazolin, Yohimbin und der
Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin - Klinische und experi-
mentelle Untersuchungen bei Wildwiederkäuern und beim Schaf
Vet. Med. Diss. München, in Vorbereitung;
- 56 Hall L.W., K.W. Clarke:
Veterinary Anaesthesia.
Bailliére Tindall, London, (1983)
- 57 Hamilton C.A., J.L. Reid, C. Zamboulis:
The role of presynaptic alpha-adrenoceptors in the regulation of
blood pressure in the conscious rabbit.
Br. J. Pharmacol. 75:417-424, (1982)
- 58 Hapke H.J.:
Ein pharmakologisch begründetes System der Psychopharmaka in
der Veterinärmedizin.
Tierärztl. Umschau 24:315, (1969)
- 59 Harabacz I.:
Die Neuroleptanalgesie mit Ketamin-Xylazin i.m. beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss., München, (1981)
- 60 Hatch R.C.:
Experiments on antagonism of barbiturate anesthesia with
adrenergic, serotonergic, and cholinergic stimulants given alone
and in combination.
Am. J. Vet. Res. 34:1321-1331, (1973)
- 61 Hatch R.C., T. Ruch:
Experiments on antagonism of ketamine anesthesia in cats given
adrenergic, serotonergic, and cholinergic stimulants alone and in
combination.
Am. J. Vet. Res. 35:35-39, (1974)

- 62 Hatch R.C., N.H. Booth, J.D. Clark, L.M. Crawford, J.V.Kitzman, B. Wallner:
Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine.
Am. J. Vet. Res. 43:1009-1014, (1982)
- 63 Hatch R.C., N.H. Booth, J.V. Kitzman, B.M. Wallner, J.D. Clark:
Antagonism of ketamine anesthesia in cats by 4-aminopyridine and yohimbine.
Am. J. Vet. Res. 44:417-423, (1983)
- 64 Hatch R.C., J.D. Clark, N.H. Booth, J.V. Kitzman:
Comparison of five preanesthetic medicaments in pentobarbital-anesthetized dogs: antagonism by 4-aminopyridine, yohimbine and naloxone.
Am. J. Vet. Res. 44:2312-2319, (1983)
- 65 Hatch R.C., R.V. Kitzman, J.M. Zahner, J.D. Clark:
Comparison of five preanesthetic medicaments in thiopental-anesthetized cats: Antagonism by selected compounds.
Am. J. Vet. Res. 45:2322-2327, (1984)
- 66 Hatch R.C., Kitzman J.V., Clark J.D.:
Reversal of pentobarbital anesthesia with 4-aminopyridine and yohimbine in cats pretreated with acepromazine or xylazine.
Am. J. Vet. Res. 45:2586-2590, (1984)
- 67 Hatch R.C., J.M. Zahner, N.H. Booth:
Meperidine-acepromazine-pentobarbital anesthesia in cats: Reversal by 4-aminopyridine and yohimbine.
Am. J. Vet. Res. 45:2658-2662, (1984)
- 68 Hatch R.C., J.V. Kitzman, J.M. Zahner, J.D. Clark:
Antagonism of xylazine sedation with yohimbine, 4-aminopyridine and doxapram in dogs.
Am. J. Vet. Res. 46:371-375, (1985)
- 69 Havdala H.S., R.L. Borison, B.I. Diamond:
Mechanisms for ketamine analgesia and hallucinosis.
Anesthesiol. 51:S52, (1978)

- 70 Havdala H.S., R.L. Borison, B.I. Diamond:
Ketamine anesthesia and analgesia: neurochemical differentiation.
Anesthesiology 53:S57, (1980)
- 71 Heise A., G. Kroneberg:
Periphere und zentrale Kreislaufwirkung des α -Sympathico-
mimeticums 2-(2,6-Xylidino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-
hydrochlorid (BAY 1470).
Arch. Pharmacol. 266:350, (1970)
- 72 Híkasa Y., K. Takase, K. Saito, S. Ogasawara:
Antagonism of the emetic action of xylazine by alpha-adrenoceptor
blocking agents.
Eur. J. Pharmacol. 130:229-235, (1986)
- 73 Ho A.K.S., D.B. Hoffmann, S. Gershon, H.H. Loh:
Distribution and metabolism of tritiated yohimbine in mice.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 194:304-315, (1971)
- 74 Holmberg G., S. Gershon:
Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride
Psychopharmacol. 2:93-106, (1961)
- 75 Hsu W.:
Xylazine induced depression and its antagonism by alpha-
adrenergic blocking agents.
Pharmacol. Exp. Ther. 218:188-192, (1981)
- 76 Hsu W.H., S.K. Hummel:
Xylazine-induced hyperglycemia in cattle: a possible involvement of
 α_2 -adrenergic receptors regulating insulin release.
Endocrinol. 109:825-829, (1981)
- 77 Hsu W.H., P. Lee, D.M. Betts:
Xylazine-induced mydriasis in rats and its antagonism by
 α -adrenergic blocking agents.
Vet. Pharmacol. Therap. 4:97-101, (1981)
- 78 Hsu W.H., D.M. Betts, P. Lee:
Xylazine-induced mydriasis: possible involvement of a central
postsynaptic regulation of parasympathetic tone.
Vet. Pharmacol. Ther. 4:209-214, (1981)

- 79 Hsu W.H.:
Antagonism of xylazine induced CNS depression by yohimbine in cats.
California Veterinarian 7:19-21, (1983)
- 80 Hsu W.H.:
Effect of yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression in dogs.
JAVMA 180:698-699, (1983)
- 81 Hsu W.H., S.V. McNeel:
Effect of yohimbine on xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs.
JAVMA 183:297-300, (1983)
- 82 Hsu W., Z. Lu:
Effect of yohimbine on xylazine-ketamine anesthesia in cats.
JAVMA 185:886-888, (1984)
- 83 Hsu W., Z. Lu, F. Hembrough:
Effect of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram, and yohimbine.
JAVMA 186:153-156, (1985)
- 84 Hsu W.H., S.I. Bellin, H.D. Dellmann, C.E. Hanson:
Xylazine-ketamine-induced anesthesia in rats and its antagonism by yohimbine.
JAVMA, 189:1040-1043, (1986)
- 85 Hsu W.H., D.D. Schaffer, C. Hanson:
Effects of tolazoline and yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression, bradycardia, and tachypnea in sheep.
JAVMA 190:423-426, (1987)
- 86 Hughes M.J., L.J. O'Brien:
Liberation of endogenous compounds by tolazoline.
Ag. Actions. 7:225-230, (1977)
- 87 Hübner R.:
Bluthistaminbestimmungen im Verlauf von Kurzsnarkosen beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss. München, (1985)

- 88 Höhne E.:
Moderne Narkose mit dem Allgemeinanaesthetikum Ketanest
in der Kleintierpraxis.
Tierärztl. Praxis 2:445-452, (1974)
- 89 Jensen W.:
Yohimbine for treatment of xylazine overdosing in a cat.
JAVMA 187:627-628, (1985)
- 90 John E.G., R. Bhat, D. Vidyasagar:
Renal response to tolazoline in normal and hypoxemic
newborn puppies.
Pediatr. Res. 14:988, (1980)
- 91 Johns A., D.S. Golko, P.A. Lauzon, D.M. Paton:
The potentiating effects of 4-Aminopyridine on adrenergic
transmission in the rabbit vas deferens.
Eur. J. Pharmacol. 38:71-78, (1976)
- 92 Kaump D.H., S.M. Kurtz, R.A. Fiskens, J.L. Schardein, D.E. Roll,
D.F. Reutner:
Toxicology of ketamine.
In: Anaesth. Wiederbel. 40, H. Kreuscher, Ketamine,
Springer Verlag Berlin, (1969)
- 93 Kenakin T.P., J.A. Angus:
The histamine-like effects of tolazoline and clonidine:
evidence against direct activity at histamine receptors.
Pharmac. Exp. Ther. 219:474-480 (1981)
- 94 Kitzman J.V., Booth N.H., Hatch R.C., B. Wallner:
Antagonism of xylazine sedation by 4-aminopyridine and
yohimbine in cattle.
Am. J. Vet. Res. 43:2165-2169, (1982)
- 95 Kitzman J.V., R.C. Wilson, R.C. Hatch, N.H. Booth:
Antagonism of xylazine and ketamine anesthesia by
4-aminopyridine and yohimbine in geldings.
Am. J. Vet. Res. 45:875-879, (1984)
- 96 Kitzman J.V., R.C. Wilson, N.H. Booth, J.M. Zahner,
H.L. Hendricks, P.B. Bush:
Pharmacokinetics of 4-aminopyridine in cattle.
Am. J. Vet. Res. 45:2625-2627, (1984)

- 97 Kitzman J.V., Wilson R.C., Booth N.H.:
Pharmacokinetics of 4-aminopyridine in horses.
Am. J. Vet. Res. 45:1333-1335, (1984)

- 98 Klein L., J. Hopkins:
Behavioral and cardiorespiratory responses to 4-aminopyridine in
healthy awake horses.
Am. J. Vet. Res. 42:1655-1657, (1981)

- 99 Knight A.P.:
Xylazine.
JAVMA 176:454-455, (1980)

- 100 Kozma C., W. Macklin, L.M. Cummins, R. Mauer:
Anatomy, physiology, and biochemistry of the rabbit.
In: Weisbroth K., M. Flatt, P. Kraus (Hrsg):
The biology of the laboratory rabbit. (1974)

- 101 Kraynack L.L., J. Gintautas, B.J. Kraynack, G. Racz:
Antagonism of ketamine induced narcosis by naloxone.
Anesthesiology 53:S59, (1980)

- 102 Kroneberg G., A. Oberdorf, F. Hoffmeister, W. Wirth:
Zur Pharmakologie von 2-(2,6-Dimethyl-phenyl-amino)-4H-5,6-
dihydro-1,3-thiazin (Bayer 1470), eines Hemmstoffes
adrenergischer und cholinergischer Neurone.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 256:257-280, (1967)

- 103 Kwong F., Orzechowski R.F.:
Resistance to blockade of vasodepressor responses to tolazoline by
chlorpheniramine and metiamide in rabbit hindlimb vasculature.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 16:609-620, (1977)

- 104 Lagemann H.:
Beitrag über die Behandlung eines kalkverätzten Auges
beim Hund.
Prakt. Tierarzt 7:422-424, (1975)

- 105 Lambert G.A., W.J. Lang., E. Friedman., E. Meller, S. Gershon:
Pharmacological and biochemical properties of isomeric yohimbine
alkaloids.
Eur. J. Pharmacol. 49:39-48, (1978)

- 106 Lang W.J., S. Gershon:
Effects of psychoactive drugs on yohimbine induced responses in conscious dogs.
Arch Int Pharmacodyn 142:457-472, (1963)
- 107 Langer, S.Z.:
Presynaptic regulation of the release of catecholamines.
Pharmacol. Rev. 32:337-362, (1981)
- 108 Langrehr D., S. Agoston, R. Sia:
Zur Frage der Narkoseantagonisierung.
In: Ketanest- und Benzodiazepin-Kombination in der Anästhesie.
D. Langrehr (Hrsg.), Perimed Fachbuchverlag, Erlangen (1981).
- 109 Langrehr D., W. Stolp:
Der Einfluß von Ketamin auf verschiedene Vitalfunktionen des Menschen.
Anästhesiol. Wiederbel. Bd. 40, Ketamine, (1969)
- 110 Lattimer N., R.P. McAdams, K.F. Rhodes, S. Sharma, S.J. Turner, J.F. Waterfall:
Alpha₂-adrenoceptor antagonism and other pharmacological antagonist properties of some substituted benzoquinolizines and yohimbine in vitro.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 327:312-318,(1984)
- 111 Lawrence, D., A Livingston:
Opiate-like analgesic activity in general anaesthetics.
Br. J. Pharmac. 73:435-442, (1981)
- 112 Light K.E., M.J. Hughes:
Liberation of histamine by compound 48/80, tolazoline, betahistine and buriamide from isolated spontaneously beating guinea pig and rabbit atrial pairs.
Agents Actions, 9:141-147, (1979) .
- 113 Livingston A., A. Nolan, A. Waterman:
The pharmacology of α_2 -adrenergic agonist drugs.
J.A.V.A. 14:3-10, (1986/7)
- 114 Livingston A., Low J, Morris B.
Effects of clonidine and xylazine on body temperature in the rat.
Br. J. Pharmac. 81, 189-193(1984)

- 115 Lorenz W., H.J Reimann, H. Barth, J. Kusche, R.Meyer,
A. Doenicke, M. Hutzl:
A sensitive and specific method for the determination of histamine
in human whole blood and plasma.
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 353:911-920, (1972)
- 116 Luckens M.M., M.H. Malone:
Cardiovascular effects on reserpine, yohimbine, and reserpine-
yohimbine mixtures on intact anesthetized dogs.
J. Pharm. Sci. 62:1286-1290, (1973)
- 117 Lucot J.B., Crampton G.H.:
Xylazine emesis, yohimbine and motion sickness susceptibility
in the cat.
Pharmacol. exp. Ther. 237:450-455, (1985)
- 118 Mahmoodi V., A.J. Byrne, T.E.J. Healy, S.Z. Hussain:
Effect of ketamine on transmission in sympathetic ganglia.
Br. J. Anesth. 52:371-375, (1980)
- 119 Maier R.:
Die Hypnoanalgesie beim Kaninchen mit R8110 und Fentanyl
oder Alfentanil.
Vet. Med. Diss. München (1985)
- 120 Malta E., J.S.B. Ong, C. Raper, P.E. Tawa:
Structure-activity relationships of clonidin- and tolazoline-like
compounds at histamine and alpha-adrenoceptor sites.
Br. J. Pharmac. 69:679-688, (1980)
- 121 Manzini S., Maggi C.A., Meli A.:
Alpha-adrenoceptor subtypes and Ca^{2+} mobilization in the
rabbit ear artery.
Pharm. Pharmacol., 35: 584-589, (1983)
- 122 Matsuo M., M. Aida, T. Yamada, H. Takemine, C. Tsugawa,
K. Kimura, Y. Matsumoto:
Duodenal perforation with tolazoline therapie.
Pediatr. 100:1005-1006, (1982)

- 123 McCarthy, D.A.:
The pharmacology of ketalar, a review of laboratory studies.
Ketalar (Ketamine hydrochloride PD & Co.),
1. Auflage Parke Davis Montreal (1971)
- 124 McGrath J.C., J.E. MacKenzie, R.A. Millar:
Circulatory responses to ketamine: dependence on respiratory
pattern and background anaesthesia in the rabbit.
Br. J. Anaesth. 47:1149-1156, (1975)
- 125 McNeel S.V., W.H Hsu:
Xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs:
Reversal by yohimbine and potentiation by Doxapram.
JAVMA 185:878-881, (1984)
- 126 Miller R.D., L.H.D.J. Booij, S. Agoston, J.F. Crul:
4-Aminopyridine potentiates neostigmine and pyridostigmine
in man.
Anesthesiol. 50:416-420, (1979)
- 127 Miyasaka M., E. F. Domino:
Neuronal mechanisms of ketamine-induced anesthesia.
Int. J. Neuropharmacol. 7:557-573, (1968)
- 128 Morales A., D.H. Surridge, P.G. Marshall:
Yohimbine for treatment of impotence in diabetes.
N. Engl. J. Med. 30:1221, (1981)
- 129 Motulski H.J., P.A. Insel:
Adrenergic receptors in man.
Engl. J. Med. 307:18-29, (1982)
- 130 Muir W.W.:
Cyclohexanone drug mixtures: the pharmacology of ketamine and
ketamine drug combinations.
Proc. 2nd. Intl. Cong. Vet. Anes. (1985)
- 131 Nedergaard O.A.:
Facilitatory action of 4-Aminopyridine on transmitter release from
sympathetic nerve terminals in rabbit blood vessels.
Br. J. Pharmacol. 74:177-178P, (1981)

- 132 Nolan A., A. Livingston, A. Waterman:
The effect of α_2 -adrenoceptor agonists on airway pressure in the anesthetized sheep.
J. Vet. Pharmacol. Therap. 9:157-163, (1986)
- 133 Oene J.C. van, J.B. de Vries, A.S. Horn:
The effectiveness of yohimbine in blocking rat central dopamine autoreceptors in vivo.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 327:304-311 (1984)
- 134 Onrot J. , M.R. Goldberg, I. Biaggioni, R.G. Wiley,
A.S. Hollister, D. Robertson:
Oral yohimbine in human autonomic failure.
Neurology 37:215-220, (1987)
- 135 Paskov D.S., S. Agoston, W.C. Bowman:
4-Aminopyridine hydrochloride (Pymadine).
In: Kharkevich D.A. (Hrsg.), New Neuromuscular Blocking Agents,
Handb. Exp. Pharmacol. 79:679-717, Springer Verlag Berlin
Heidelberg New York Tokyo, (1986)
- 136 Pekoe G.M., D.J. Smith:
Neurochemical basis of ketamine and morphine analgesia.
Anesthesiol. 53:S4, (1980)
- 137 Pettibone D.J., B.V. Clineschmidt, V.J. Lotti, G.E. Martin, J.R. Huff,
W.C. Randall, J. Vacca, J.J. Baldwin:
L-654,284 a new potent and selective α_2 -adrenoceptor antagonist.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 333:110-116, (1986)
- 138 Price L.H., D.S. Charney, A.L. Rubin, G.R. Heninger:
 α_2 -adrenergic receptor function in depression.
Arch. Gen. Psychiatr. 43:849-858, (1986)
- 139 Ray A.C., J.N. Dwyer, G.W. Fambro, J.C. Reagor:
Clinical signs and chemical confirmation of 4-aminopyridine poisoning in horses.
Am. J. Vet. Res. 39:329-331, (1978)
- 140 Reid J.L., C.A. Hamilton, J.A.M. Hannah
Peripheral alpha-1- and alpha-2-adrenoceptor mechanisms in blood pressure control
Chest 83:302-304, (1983)

- 141 Reid K., A. Morales, C. Harris, D.H.C. Surridge, M. Condra, J. Owen:
Double-blind trial of Yohimbine in treatment of psychogenic impotence
Lancet 2:421-423, (1987)
- 142 Rich S., J. Martinez, W. Lam, P.S. Levy, K.M. Rosen:
Reassessment of the effects of vasodilator drugs in primary pulmonary hypertension: guidelines for determining a pulmonary vasodilator response.
Am. Heart J. 105:119-127, (1983)
- 143 Rockhold RW; F. Gross
Yohimbine diastereoisomers: cardiovascular effects after central and peripheral application in the rat.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 315:227-231 (1981)
- 144 Roming L.G.P.:
Klinische Prüfung von Tolazolin als Xylazin-Antagonist beim Rind.
Vet. Med. Diss. Hannover, (1983)
- 145 Roming L.G.P.
Tolazoline as xylazine antagonist in cattle.
DTW 91:154-157, (1984)
- 146 Ruckebusch Y., P.L. Toutain:
Spezifischer Antagonismus der Xylazin-Wirkung auf die Netzmagen- und Pansenmotorik beim Rind.
Vet. Med. Nachr. 1:3-12, (1984)
- 147 Ruffolo, R.R., K. Messick:
Evaluation of the alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor-mediated effects of a series of dimethoxy-substituted tolazoline derivatives in the cardiovascular system of the pithed rat.
J. Pharmacol. exp. Therap. 232:94-99, (1985)
- 148 Sagner G., F. Hoffmeister, G. Kroneberg:
Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präparates für die Analgesie, Sedation und Relaxation in der Veterinärmedizin (Bay Va 1470).
DTW 75:565-582, (1968)

- 149 Sanders J., D.D. Miller, P.N. Patil:
Alpha adrenergic and histaminergic effects of tolazoline-like imidazolines.
J. Pharmac. exp. Ther. 195:362-371, (1975)

- 150 Sanford T.D., E.D. Colby:
Effect of xylazine on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rabbits.
Lab. Anim. Sci. 30:519-523, (1980)

- 151 Sanghvi I., S. Gershon:
Similarities between behavioral and pharmacological actions of yohimbine and 5-hydroxytryptophan in the conscious dog
Eur.J.Pharmacol. 11:125-129, 1970

- 152 Schaffer D.D., W.H. Hsu, D.L. Hopper:
Antagonism of xylazine-induced depression of shuttle-avoidance responses in dogs by administration of 4-aminopyridine, doxapram, or yohimbine.
Am. J. Vet. Res. 47:2116-2121, (1986)

- 153 Schieber R.A., N.D. Kaufman:
Use of tolazoline in massive clonidine poisoning.
Am. J. Dis. Child. 135:77-78, (1981)

- 154 Schmid A.:
Wirkungsmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen von Ketamin-Hydrochlorid.
Tierärztl. Prax. 8:5-12, (1980)

- 155 Schmitt H., G. Fournadjiev, H. Schmitt:
Central and peripheral effects of Bayer 1470 on the sympathetic system.
Eur. J. Pharmacol. 10:230-238, (1970)

- 156 Schmitt H., J.C. LeDouarec, N. Petillot:
Antagonism of the antinociceptive action of xylazine, an alpha sympatomimetic agent by adrenoceptor and cholinoreceptor blocking agents.
Neuropharmacology, 13:295-303, (1974)

- 157 Schmutzler S., D. Uges, S. Agoston, D. Langrehr:
Rohypnol-Intoxikation als Ursache eines postanaesthetischen
Komas und Behandlungserfolg mit 4-Aminopyridin.
Anaesthesist 33:294-295, (1984)
- 158 See W.R., M. Folgering, M.E. Schläfke:
Central respiratory and cardiovascular effects of the AcCh-releaser
4-Aminopyridine (4-AP).
Pflügers Arch. 377:R20, (1978)
- 159 Sengupta J.N., A. Hamada, D.D. Miller, P.N. Patil:
Interaction of enantiomers of hydroxy tolazoline with
adrenoceptors.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 33:391-396, (1987)
- 160 Sia R.L., D.F. Zandstra:
4-AP-reversal of fentanyl-induced respiratory depression in
normocapnic and hypercapnic patients.
Br. J. Anaesth. 53:373-377, (1981)
- 161 Simpson L.:
A preclinical evaluation of aminopyridines as putative therapeutic
agents in the treatment of botulism.
Infect. Immun., 52:858-62, (1986)
- 162 Smith D.J., D.P. Westfall, J.D. Adams:
Ketamine interacts with opiate receptors as an agonist.
Anesthesiol. 53:S5, (1980)
- 163 Smith D.J., G.M. Pekoe, L.L Martin, B. Coalgate:
The interaction of ketamine with the opiate receptor.
Life Sciences 26:789-795, (1980)
- 164 Smith N.T.Y., A.N. Corbascio:
Drug interactions in anesthesia.
Lea and Febiger, Philadelphia, p 84p 105, (1986)
- 165 Starke K., T. Endo, H.D. Taube:
Pre- and postsynaptic components in effect of drugs with alpha-
adrenoceptor affinity
Nature 254:440-442, (1975)

- 166 Starke K.:
Alpha-adrenoceptor subclassification.
Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 88:199-236, (1981)
- 167 Steiner S.:
Untersuchungen über den Wirkmechanismus des Xylazins
(Rompun).
Vet. Med. Diss., F.U. Berlin, (1980)
- 168 Stephan M.:
Experimentelle und klinische Untersuchungen zur opioid-
antagonistischen Wirksamkeit von Naloxon bei Hundennach-
mittellanger und Langzeit-Neuroleptanalgesie mit Fentanyl/
Droperidol bzw. L-Polamivet^R/Acetylpromazin.
Vet. Med. Diss. München, (1986)
- 169 Stevens D.C., R.L. Schreiner, M.J. Bull, C.Q. Bryson,
J.A. Lemons, E.L. Gresham, J.L. Grosfeld, T.R. Weber:
An analysis of tolazoline therapy in the critically-ill neonate.
Pediatr. Surg. 15:964-970, (1980)
- 170 Stevenson D.K., D.S. Kasting, R.A. Darnall, R.L. Ariagno,
J.D. Johnson, N. Malachowski, C.L. Beets, P. Sunshine:
Refractory hypoxemia associated with neonatal pulmonary disease:
the use and limitations of tolazoline.
Pediatr. 95:595-599, (1979)
- 171 Takase K., Y. Hikasa, S. Ogasawa
Tolazoline as an antagonist of xylazine in cattle.
Jpn. J. Vet. Sci. 48:859-862, (1986)
- 172 Tober-Meyer B.:
Vorschläge zur Narkose bei Kaninchen, Meerschweinchen und
kleinen Nagern.
Kleintierpraxis 22:335-346, (1977)
- 173 Toutain P.L., M.R. Zingoni, Y. Ruckebusch:
Assessment of α_2 -adrenergic antagonists on the central nervous
system using reticular contraction in the sheep as a model.
Pharmacol. Exp. Ther. 223:215-218, (1982)

- 174 Trompeter R.S., C. Chantler, G.B. Haycock:
Tolazoline and acute renal failure in the newborn.
Lancet 1:1219, 1981
- 175 Tulassay T., J. Kizsel, S. Csömör, T. Machay, I. Martha:
Die Wirkung von Tolazoline auf die kardiorespiratorische
Adaptation bei Neugeborenen mit Respirationsstörungen.
Monatsschr. Kinderheilk. 129:571-574, (1981)
- 176 Tung A.S., B.W. Brandom, E.M. Figallo:
4-Aminopyridine reversal of ketamine anesthesia and morphine
analgesia
Anesthesiology 55:A240, (1981)
- 177 USP Drug Informations (1987)
- 178 Uges D.R.A., Y.J. Sohn, B. Greijdanus, A.H.J. Scaf, S. Agoston:
4-Aminopyridine kinetics.
Clin. Pharmacol. Ther. 31:587-592, (1982)
- 179 Virtanen R., E. MacDonald:
Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some
alpha-2-adrenoceptor-mediated responses in the central and
peripheral nervous systems.
Eur. J. Pharmacol. 115:277-284, (1985)
- 180 Wallner B., R.C. Hatch, N.H. Booth, J. Kitzman, D. Clark,
G. Brown:
Complete immobility produced in dogs by xylazine-atropine:
Antagonism by 4-aminopyridine and yohimbine.
Am. J. Vet. Res. 43, No. 12, 259, (1982)
- 181 Waterman A.E., A. Livingston:
The influence of central cholinergic activity on ketamine
anaesthesia.
Proc. Assoc. Vet. Anesth. 10:85-97, (1982)
- 182 Waterman, A.E.:
Influence of premedication with xylazine on the distribution and
metabolism of intramuscularly administered ketamine in cats.
Res. Vet. Sci. 35:285-290, (1983)

- 183 Waterman A.E., S.A. Robertson, J.G. Lane:
The distribution of ketamine administered intravenously to horses.
Proc. 2nd. intl. cong. vet. anes., p. 112, (1985)
- 184 Waterman A.E., A. Nolan, A. Livingston:
The effect of α_2 -adrenergic agonist drugs and their antagonists on
respiratory blood gases in conscious sheep.
J.A.V.A. 14:11-13, (1986/7)
- 185 Waterman A.E., S.A. Robertson, J.G. Lane:
Pharmacokinetics of intravenously administered ketamine in the
horse.
Res. Vet. Sci. 42:162-166, (1987)
- 186 Weisbroth S.H., F.J. Fudens:
Use of ketamine-HCl as an anaesthetic in laboratory rabbits,
rats, mice, and guinea pigs.
Am. Lab. anim. sci. 22:904-907 (1972)
- 187 Weitzell R., Tanaka T., Starke K.:
Pre- and postsynaptic effects of yohimbine stereoisomers on
noradrenergic transmission in the pulmonary artery of the rabbit.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 308:127-136, (1979)
- 188 Wesseling H., M.C. Houwertjes, C.D.J. De Langen, J.H. Kingma:
Hemodynamic effects of high dosages of Verapamil and the lack of
protection by 4-Aminopyridine in the rabbit
Arch. int. Pharmacodyn. 266:106-112, (1983)
- 189 White G.L., D.D. Holmes:
A comparison of ketamine and the combination ketamine/xylazine
for effective surgical anaesthesia in the rabbit.
Am Lab Anim Sci 26:804-806, (1976)
- 190 White P.F., W.L. Way, A.J. Trevor:
Ketamine - Its pharmacology and therapeutic uses.
Anesthesiol. 56:119-136, (1982)

Windholz M. (Hrsg.):
The Merck Index, 9. Aufl.
Merck & Co., Rahway, S. 1223, (1976)

- 191 Wright M.:
Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.
JAVMA 180:1462-1471, (1982)
- 192 Wurster H.:
Zur Anaesthesie beim Kaninchen.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 86:354-355, (1976)
- 193 Yellin T.O., J.W. Sperow, S.H. Buck:
Antagonism of tolazoline by H₂-receptor blockers.
Nature 253:561-563, (1975)
- 194 Zahner J.M., R.C. Hatch, R.C. Wilson, N.H. Booth, J.V. Kitzman, J. Brown:
Antagonism of xylazine sedation in steers by doxapram and 4-aminopyridine.
Am. J. Vet. Res. 45:2658-2662, (1984)
- 195 Zavec J.H., T.O. Yellin:
Interaction of alpha-adrenergic imidazolines with cardiac H₂- receptors.
Eur. J. Pharmacol. 71:297-306, (1981)
- 196 Zingoni M.R., R. García-Villar, P.L. Toutain:
La tolazoline comme antagoniste de la sédation par la xylazine chez le mouton.
Révue Méd. vét., 133(5):335-339, 1982

Danksagung

Frau Prof. Dr. U. Matis danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herrn Prof. Dr. med. Günther Blümel möchte ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut und die jederzeit gewährleistete Unterstützung danken.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt gilt mein besonderer Dank für die Bereitstellung des Themas, die jederzeit gewährte fachliche Beratung, sein Engagement und seine Geduld.

Frau Renate Wutte danke ich für die freundliche Beratung und die Durchführung der Histaminbestimmungen.

Danken möchte ich auch Herrn Dipl.-Ing. I. Brauner für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Allen Mitarbeitern des Institutes für experimentelle Chirurgie danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung.

Frau Susanne Hafner danke ich für die gute Zusammenarbeit und Hilfe bei den experimentellen Untersuchungen.

Klaus Spahn, Ekki Gentz, Irmgard Reinmoser, meinem Bruder Martin und meinen Eltern möchte ich herzlich für Ihre Unterstützung danken.

Lebenslauf

Sabina Maria Halm, geboren am 25.8.1958 in München

Eltern: Wolfgang Halm und Christl Halm, geb. Thalau

1964 - 1966	Besuch der Grundschule Haimhausen, Kreis Dachau
1966 - 1968	Besuch der Volksschule an der Simmernstraße, München
1968 - 1977	Besuch des Willi-Graf-Gymnasiums in München
1977 - 1983	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München
1983	Staatsexamen und Approbation als Tierarzt
ab Feb. 1987	Wissenschaftliche Hilfskraft am Klinikum Rechts der Isar, Institut für experimentelle Chirurgie der technischen Universität München

